

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, FACR, FRCR

**CT-Fluoroskopie gesteuerte perkutane Goldmarkerimplantation vor Cyberknife®
Radiochirurgie: Technisches Outcome, Komplikationen und klinische Ergebnisse
von 222 konsekutiven Eingriffen**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Sophia Marie Häußler
aus Ellwangen (Jagst)
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Christoph Trumm

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Karim-Maximilian Niyazi

Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber

Mitbetreuung durch: Dr. med. Frederik Strobl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2016

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung.....	1
1.1 Klinische Aspekte.....	1
1.1.1 Lungentumoren	1
1.1.2 Lebertumoren	4
1.2 Radiochirurgie	9
1.3 Goldmarker-Implantation	10
1.4 Fragestellung der Arbeit	11
2 Material und Methoden.....	12
2.1 CT-gesteuerte Interventionen	12
2.1.1 Konventionelle CT gesteuerte Interventionen	12
2.1.2 CT-Fluoroskopie	13
2.1.3 Dosisreduktion bei CT-gesteuerten Interventionen	16
2.2 Goldmarker.....	18
2.3 Patientenkollektiv und Malignome.....	20
2.4 Ablauf der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation	22
2.5 Radiochirurgie – technische Komponenten.....	25
2.6 Datenakquisition und retrospektive Auswertung der Interventionen	28
2.7 Datenakquisition und Auswertung der Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau	30
3 Ergebnisse.....	32
3.1 Ergebnisse der retrospektiven Auswertung von 264 Goldmarkerimplantationen.....	32
3.1.1 Patientenkollektiv und Tumorlokalisation	32
3.1.2 Tumorentitäten	36
3.1.3 Lokale Vorbehandlungen der Tumoren	38
3.1.4 Lokalisation und Anzahl der implantierten Goldmarker	39
3.1.5 Lage der implantierten Goldmarker	40
3.1.6 Intervall zwischen Markerimplantation und Radiochirurgie	42
3.2 Technischer Erfolg und Komplikationen	44
3.3 Fall 1: Erfolgreiche Markerimplantation in eine Milzmetastase.....	47
3.4 Fall 2: Technisch erfolgreiche Markerimplantation in eine Lungenmetastase	48
3.5 Fall 3: Markerimplantation in eine Lungenmetastase mit Major Komplikation.....	49
3.6 Fall 4: Markerimplantation in eine Lungenmetastase mit systemischer Reaktion auf das Lokalanästhetikum	51

3.7 Fall 5: Erfolgreiche Markerimplantation in zwei Lebermetastasen	53
3.8 Klinische Ergebnisse der Patientenbefragung zu periinterventionellem Schmerzniveau	54
3.8.1 Patientenkollektiv	54
3.8.2 Schmerzempfinden der Patienten während und nach der Intervention	55
3.8.3 Subjektives Wohl- und Missempfinden der Patienten während der Goldmarkerimplantation und präferierte Analgosedierung	56
4 Diskussion	59
4.1 CT gesteuerte Markerimplantation	61
4.2 CT gesteuerte Biopsie	66
4.3 Ultraschall gesteuerte Markerimplantation	70
4.4 Bronchoskopisch gesteuerte Markerimplantation	72
4.5 Intraoperative Markerimplantation	74
4.6 Limitationen der Studie und Ausblick	75
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	80
7 Anhang	88
7.1 Patientenbefragung - Anschreiben	88
7.2 Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau - Fragebogen	89
8 Danksagung	92
9 Votum der Ethikkommission	93
10 Eidesstattliche Versicherung	94

Abkürzungsverzeichnis

SCLC	Small Cell Lung Cancer
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
APUD-Zellen	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-Zellen
LD	Limited Disease
ED	Extensive Disease
TNM	Tumor Nodes Metastases
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
AK	Antikörper
RFA	Radiofrequenzablation
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
CT	Computertomographie
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
et al.	et alii
MeV	Megaelektronenvolt
RIS	Radiologie Informationssysteme
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ROI	Region of interest
VAS	Visuelle Analogskala
ICD - 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose

1 Einleitung

1.1 Klinische Aspekte

1.1.1 Lungentumoren

Das maligne Bronchialkarzinom stellt mit etwa einem Viertel aller Tumorentitäten die häufigste Tumorentität dar und ist bei Männern die häufigste Krebstodesursache weltweit (1-5). Wichtigster Risikofaktor ist der Zigarettenrauch bei Rauchern sowie Passivrauchern, weitere Risikofaktoren sind die Strahlenbelastung durch Radon und die Exposition gegenüber Asbest (6, 7).

Das Bronchialkarzinom lässt sich histologisch in zwei Gruppen aufteilen:

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) ist ein Tumor der neuroendokrinen APUD-Zellen und macht 10-15% der Bronchialkarzinome aus (8). Es ist meist zentral in den Lappen-, Segment- und Subsegmentbronchien lokalisiert. Histologisch lassen sich kleine Tumorzellen mit hyperchromatischen, polymorphen Zellkernen erkennen, sowie sogenannte Quetschartefakte der Zellkerne. Es wird als G4 (undifferenziert) graduiert.

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist hochmaligne und metastasiert frühzeitig hämatogen und lymphogen (1). Bei Diagnosestellung liegt in 70-80% der Fälle eine Fernmetastasierung in Lymphknoten, Leber, Nebennieren, Knochen oder Gehirn vor. Zusätzlich zur TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1), welche zur Einteilung von malignen Tumoren dient, gibt es für das Bronchialkarzinom eine weitere Klassifikation in Limited Disease (LD) und Extensive Disease (ED) (8, 9).

Zur Entität des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zählen

Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, seltener bronchoalveoläre Karzinome als Unterform des Adenokarzinoms, sowie großzellige Karzinome und Karzinoide (1).

Das Plattenepithelkarzinom entsteht aus einer Plattenepitheldysplasie und ist zentral in den großen Bronchien lokalisiert. Es wächst langsam, metastasiert jedoch frühzeitig in regionäre Lymphknoten. Das Adenokarzinom entsteht aus Drüsenzellen und ist in peripheren Anteilen des Bronchialsystems lokalisiert. Es metastasiert früh lymphogen in Lymphknoten und hämatogen in Leber, Gehirn und Nebennierenrinde.

1 Einleitung

Sowohl Plattenepithelkarzinome als auch Adenokarzinome werden als G1 (gut differenziert) bis G3 (schlecht differenziert) eingeteilt. Großzellige Karzinome werden als G4 (undifferenziert) graduiert (1), was mit einem schlechten Therapieansprechen einhergeht.

Das Bronchialkarzinom wird entsprechend der siebten Fassung der „Union for international cancer control“ nach der TNM Klassifikation eingeteilt (10, 11):

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms. Modifiziert nach Goldstraw et. al (10)

T:	Tumor (Tumor)
Tx: Tis: T0: T1: T2: T3: T4:	Tumor kann in Bildgebung/Bronchoskopie nicht nachgewiesen werden Carcinoma in situ Kein Nachweis eines Primärtumors Tumor <3cm, Hauptbronchus tumorfrei Tumor >3cm, <7cm oder Infiltration des Hauptbronchus (>2cm von der Carina entfernt) oder der viszerale Pleura oder partielle Atelektase Tumor >7cm oder Infiltration der Brustwand, des Zwerchfells, des N.phrenicus, der mediastinalen Pleura, des Hauptbronchus (<2cm von der Carina entfernt) oder Tumor mit totaler Atelektase, obstruktiver Pneumonie oder zweiter Tumor in demselben Lungenlappen Tumor jeder Größe mit Infiltration von Herz, Mediastinum, großer Gefäße, Trachea, Carina, N.laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Tumorbefall eines anderen ipsilateralen Lungenlappens
N:	Nodes (Lymphknoten)
N0: N1: N2: N3:	Keine regionären LK-Metastasen Metastasen in ipsilateralen hilären oder peribronchialen LK Metastasen in ipsilateralen mediastinalen oder subcarinalen LK Metastasen in kontralateralen mediastinalen oder hilären LK oder in ipsilateralen oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären LK
M:	Metastases (Metastasen)
M0: M1a: M1b:	Keine Fernmetastasen Tumorbefall eines kontralateralen Lungenlappens oder der Pleura Fernmetastasen

Die Lunge ist nach der Leber zweithäufigstes Metastasierungsorgan (2).

Lungenmetastasen treten vor allem bei primärem Kolorektalem Karzinom, bei Nierenzellkarzinom, bei Malignem Melanom, Mammakarzinom, Karzinomen des Kopf- und Halsbereichs, Hodenkarzinom und Osteosarkom auf (3).

1 Einleitung

Bei Diagnosestellung des Bronchialkarzinoms liegt meist ein fortgeschrittenes Stadium vor, da die Patienten in frühen Stadien häufig asymptomatisch sind. Zur Therapie des Bronchialkarzinoms werden je nach Stadium verschiedene Modalitäten erwogen. Das Standardverfahren ist die chirurgische Resektion, hierbei sind folgende Verfahren üblich (3):

- Pneumektomie - die Resektion eines kompletten Lungenflügels
- Lobektomie - die Resektion eines Lungenlappens
- Segmentresektion - die Resektion eines Lungensegments
- Extraanatomische Teilresektion oder Keilresektion (wedge resection) - die Resektion erfolgt hierbei nicht entlang anatomischer Grenzen
- Manschettenresektion - die Resektion eines zentralen Tumors im Bereich des Lappenbronchus

Zunehmend kommen auch minimal-invasive Verfahren wie die video-assistierte thorakoskopische Chirurgie (VATS) oder die Roboter-assistierte Lungenresektion zum Einsatz (12).

Bei fortgeschrittenem Stadium kann eine systemische Chemotherapie erwogen werden, welche am häufigsten als Platin-basierte Kombinationstherapie Anwendung findet (13). Zur gezielten systemischen Therapie des Bronchialkarzinoms (Targeted Therapy) sind zudem der monoklonale Antikörper Bevacizumab, sowie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Crizotinib und Erlotinib zugelassen (13, 14).

Lokal-ablative Verfahren sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) (2).

Die Radiochirurgie mittels Cyberknife® gewinnt als nicht-invasives Verfahren vor allem bei inoperablen Patienten zunehmend an Einfluss (2, 15-19) und wird in dieser Arbeit detailliert betrachtet.

1.1.2 Lebertumoren

Maligne primäre Lebertumoren wie das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) haben eine schlechte Prognose und zählen zu den zehn häufigsten Krebstodesursachen (1, 20).

Das HCC entspricht einer malignen Entartung der Hepatozyten. Es stellt den häufigsten primären Lebertumor dar und die sechsthäufigste Tumorentität (21-24). Das HCC tritt unifokal, multifokal oder diffus infiltrierend auf. Alle Typen des HCC neigen zum infiltrierenden Wachstum in umgebende Blutgefäße, wodurch es zur Bildung von Tumorzapfen in Vena portae und Vena cava kommen kann (1). Ebenso neigt das HCC zur frühzeitigen Metastasierung in regionäre Lymphknoten, in Lunge, Skelett und Nebennieren.

Das intrahepatische CCC ist meist ein Adenokarzinom, seltener ein embryonales Rhabdomyosarkom. Es ist nach dem HCC das zweithäufigste primäre Lebermalignom. Auch das CCC wächst unifokal, multifokal oder diffus infiltrierend und metastasiert frühzeitig (1).

Sowohl das HCC als auch das CCC werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt, wobei die Therapieentscheidung entsprechend der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group-Klassifikation erfolgt, die verschiedenen therapeutischen Verfahren werden in Abbildung 2 dargestellt (25, 26).

Lebermetastasen entsprechen etwa 90% der malignen Lebertumoren (3) und sind häufig multipel vorzufinden. Primärtumoren, die bevorzugt in die Leber metastasieren, sind das Kolorektale Karzinom, das Magenkarzinom, das Pankreaskarzinom, das Bronchialkarzinom und in fortgeschrittenem Stadium das Mammakarzinom (1). Sowohl bei primären als auch bei sekundären Lebertumoren werden verschiedenste therapeutische Verfahren je nach Tumorstadium, Lokalisation des Tumors, Leberfunktion und klinischem Befinden des Patienten angewandt. Die Leberfunktion und somit auch das Stadium bei Vorliegen einer Leberzirrhose spielen bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle und werden entsprechend des Child-Pugh Scores eingeteilt (27):

1 Einleitung

Tabelle 2: Child-Pugh Score (modifiziert nach Durand et al. (27))

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	Keine	Minimale	Fortgeschrittene (Koma)
Aszites	Kein	Kontrolliert	Refraktär
Serum Bilirubin ($\mu\text{g/dl}$)	<34	34-51	>5
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
Prothrombin (s)	<4	4-6	>6

Entsprechend der addierten Punktzahl erfolgt die Einteilung der Leberzirrhose in Stadium A (5-9 Punkte), Stadium B (7-9 Punkte) oder C (10-15 Punkte) wobei Stadium A die beste und Stadium C die schlechteste Prognose hat.

Bei der Therapieentscheidung spielt ebenso die anatomische Lokalisation des Tumors eine entscheidende Rolle. Die Lokalisation der Tumoren kann entsprechend der Lebersegmente erfolgen. Diese Einteilung erfolgt nach Couinaud in acht Segmente (28):

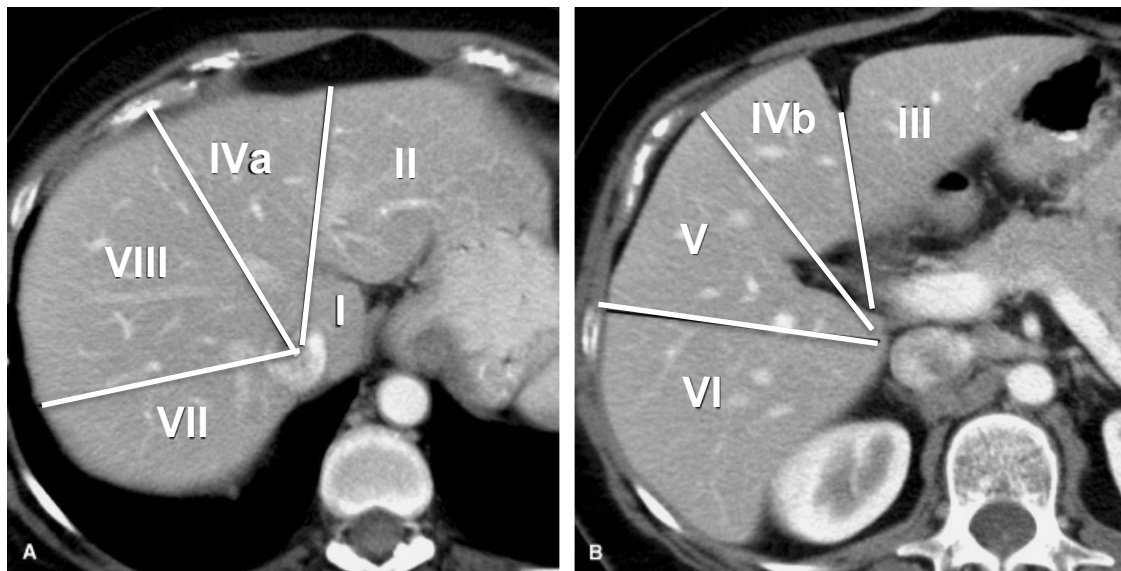


Abbildung 1: Einteilung der acht Lebersegmente nach Couinaud im axialen CT (A: Segmente der Leber cranial der Vena portae; B: Segmente der Leber caudal der Vena portae).

Bei Lebertumoren kommen folgende Therapien zur Anwendung (siehe Abbildung 2): In kurativer Intention wird als Goldstandard sowohl bei HCC als auch bei CCC und bei Lebermetastasierung eine chirurgische R0-Resektion des Tumors angestrebt (29, 30),

1 Einleitung

wobei nur 20% der Patienten bei Diagnosestellung operabel sind (3, 31, 32).

Folgende Operationstechniken werden häufig angewandt (23):

- Hemihepatektomie - die Resektion entlang der V. cava-Gallenblasenlinie
- Segmentresektion - die Resektion der tumorösen Lebersegmente
- Periphere Resektionen - die Resektion von oberflächlichen Metastasen als Keilexzision

Bei Operabilität des Patienten und nicht metastasiertem HCC (Stadium A nach BCLC-Klassifikation) kann zudem die Lebertransplantation als kurative Therapie erwogen werden (24, 30).

Bei Inoperabilität des Patienten und frühem Stadium des HCC kann die Radiofrequenzablation (RFA) angewandt werden, die bildgesteuert durchgeführt wird (33-35).

Bei intermediärem Stadium des HCC nach BCLC werden die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) (36, 37) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) erwogen (1, 3, 16, 21, 31, 32, 38). Diese Verfahren können ebenso als Bridging Verfahren vor geplanter Lebertransplantation durchgeführt werden, um den Tumorprogress zu verhindern und so die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken (26, 38).

Die Mikrowellen-Ablation kann in verschiedenen Stadien des HCC sowie bei Lebermetastasen angewandt werden (26, 39), diese Methode ist allerdings nicht in den Leitlinien der BCLC integriert. Verfahren wie die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT), die Kryotherapie und die Brachytherapie treten zunehmend in den Hintergrund. In fortgeschrittenem Stadium des HCC (Stadium C nach BCLC-Klassifikation) wird zunehmend der Multikinase-Inhibitor Sorafenib im Zuge einer systemischen Targeted Therapy eingesetzt, welcher in palliativer Situation lebensverlängernd wirkt (1, 36, 40). Chemotherapeutika wie 5-Fluoruracil und Folinsäure sowie die Kombinationstherapien PIAF (Cisplatin, Interferon, Doxorubicin und 5-Fluoruracil) und GEMOX (Gemcitabin, Oxaliplatin) zeigten in klinischen Studien eine geringe Wirksamkeit (41).

Bei Inoperabilität oder Wunsch des Patienten kann in verschiedenen Stadien die minimal-invasive Radiochirurgie angewandt werden, welche in dieser Arbeit noch detailliert dargestellt wird (1, 32, 35).

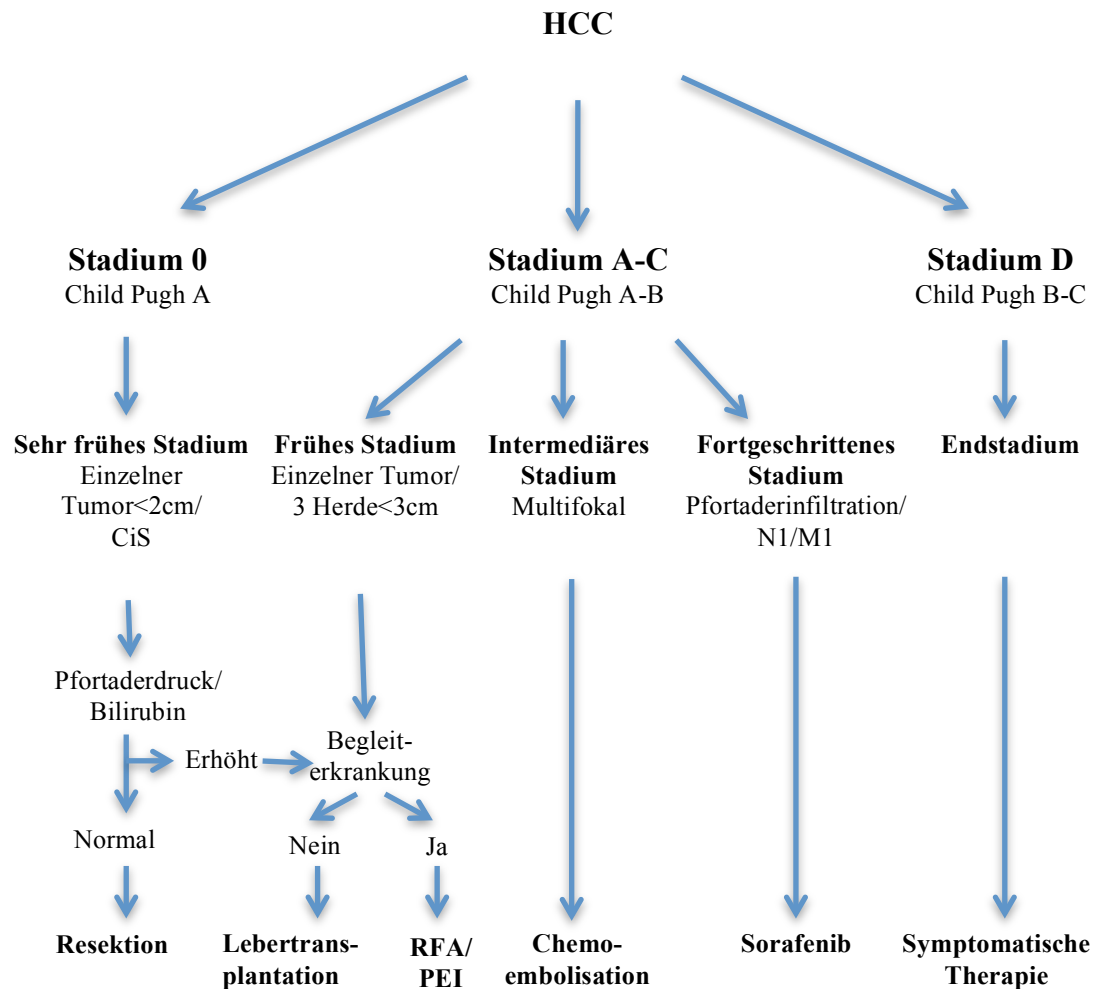


Abbildung 2: BCLC-Klassifikation und Therapieschema bei HCC (modifiziert nach Llovet et al. (2)).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit HCC ist bei kurativer Therapie 50%, nach TACE ist die mittlere Überlebenszeit etwa 13 Monate (21). Durch die Therapie mit Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC konnte eine verlängerte Überlebenszeit der Patienten festgestellt werden (42).

1 Einleitung

Bei intrahepatischem Cholangiokarzinom stellt die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapieoption dar. Als lokal-ablative Verfahren werden die Radiofrequenzablation, die TACE und die SIRT angewandt. Außerdem kann das Cholangiokarzinom strahlentherapeutisch oder systemisch mit einer Kombination von Gemcitabin und Cisplatin therapiert werden (43, 44).

Bei Lebermetastasen ist die einzige kurative Therapie und somit die Therapie der Wahl bei Operabilität des Patienten die chirurgische Resektion, welche bei limitierter Tumorausbreitung angewandt wird. Bei fortgeschrittenem Stadium können auch lokal-ablative Verfahren (RFA, TACE, SIRT), eine Strahlentherapie oder eine systemische Chemotherapie erwogen werden (45). Die angewandten Chemotherapeutika werden entsprechend des Primarius der Lebermetastasen gewählt. Bei Metastasen ausgehend von einem kolorektalen Karzinom kommen beispielsweise die Kombinationstherapien FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluoruracil und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluoruracil und Irinotecan) in Betracht (45). Um die Wirksamkeit dieser Chemotherapeutika zu erhöhen, können zusätzlich monoklonale Antikörper wie Bevacizumab oder Cetuximab eingesetzt werden (45).

1.2 Radiochirurgie

Die Cyberknife Radiochirurgie ist bewährt für die Therapie von Tumoren in Gehirn und Rückenmark (46) und wird zunehmend zur Therapie maligner Tumoren anderer Lokalisationen wie der Lunge, der Leber, der Knochen, der Lymphknoten, des Pankreas, der Milz, der Prostata, der Niere und der Nebenniere eingesetzt (47-49). Das Cyberknife kann sowohl zur mehrzeitigen, fraktionierten Radiotherapie, als auch zur einzeitigen Radiochirurgie, bei der der Tumor präzise mit hoher Dosis bestrahlt wird, angewandt werden. Das Cyberknife ist ein Linearbeschleuniger, der auf einem Roboterarm befestigt ist und so die Bestrahlung aus verschiedensten Richtungen ermöglicht. Dies bewirkt eine präzise Dosis-Akkumulation im Tumorgewebe, wodurch umgebendes gesundes Gewebe geschont wird (2). Unter 2.7 werden die Funktionsweise und die technischen Komponenten des Cyberknife detailliert beschrieben.

Um die Radiochirurgie von atemverschieblichen Organen wie beispielsweise der Lunge und der Leber exakt durchführen zu können, werden vor Radiochirurgie Goldmarker bildgesteuert mittels einer Implantationsnadel in den Tumor implantiert. Dieser Eingriff erfolgt üblicherweise an demselben Tag bis zu wenigen Wochen vor radiochirurgischer Behandlung.

Weitere Verfahren zur genauen Lokalisation von atemverschieblichen Tumoren während Radiochirurgie umfassen das Xsight Lung Tracking System (50, 51) sowie das Xsight Spine Tracking System (52). Das Xsight Lung Tracking System kann Lungentumoren während radiochirurgischer Behandlung in Echtzeit mittels orthogonalen Röntgenbildern lokalisieren, welche mit den Planungsbildern korreliert werden, um die Tumoren möglichst präzise bestrahlen zu können (51). Somit sind keine Goldmarker oder knöcherne umliegende Strukturen notwendig, um das Zielvolumen zu lokalisieren. Das Xsight Spine Tracking System hingegen nutzt die knöchernen Strukturen der Wirbelsäule zur Orientierung und korreliert so den Abstand zum Tumor und somit zum Zielvolumen.

1.3 Goldmarker-Implantation

Vor Cyberknife Therapie von Tumoren in atemverschieblichen Lokalisationen, die durch das Synchrony Respiratory Motion Tracking System lokalisiert werden, ist in den meisten Fällen eine Goldmarker-Implantation notwendig, um die präzise Behandlung des Tumors zu gewährleisten (16, 17). Diese Goldmarker-Implantation erfolgt bildgesteuert möglichst zentral im Tumor beziehungsweise in Tumornähe. Die Marker dienen während der radiochirurgischen Behandlung als Landmarken, um den Tumor trotz Atemverschiebungen lokalisieren und exakt bestrahlen zu können (15-17, 53). Die Markerimplantation wird am Institut für Klinische Radiologie von einem erfahrenen interventionellen Radiologen unter CT-fluoroskopischer Steuerung meist wenige Tage vor Radiochirurgie durchgeführt.

Als Alternative zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation kann diese bei Neoplasien der Lunge bronchoskopisch (54) oder mithilfe des endobronchialen Ultraschalls durchgeführt werden (55-57). In verschiedenen Lokalisationen wie der Leber, dem Gastrointestinaltrakt, dem Pankreas, der Niere, dem Retroperitoneum und dem Mediastinum können die Goldmarker auch mittels des endoskopischen Ultraschalls eingesetzt werden (58-60). Eine intraoperative Markerimplantation wurde bisher nur für die Markerimplantation bei Tumoren der Lunge beschrieben (61). Allgemeine mögliche Komplikationen dieser Intervention sind Blutungen, Hohlorganperforationen, eine Sepsis und eine postinterventionelle Migration der Marker (62). Pneumothoraces stellen speziell bei Markerimplantation in die Lunge oder in umliegendes Gewebe eine mögliche Komplikation dar.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Da die bildgesteuerte perkutane Markerimplantation vor Cyberknife Therapie bislang nur in einer geringen Anzahl von Studien evaluiert wurde und vorangegangene Arbeiten eine geringere Fallzahl aufweisen (62-64), war es das Ziel dieser Arbeit, Erfolgsraten und Komplikationen der CT-Fluoroskopie gesteuerten Goldmarkerimplantation zu prüfen. Wichtige Merkmale unserer Studie waren die Anwendung der CT-Fluoroskopie als Echtzeitverfahren mit einer Low-Milliampere-Technik, die Durchführung der Intervention lediglich unter Lokalanästhesie und in unterschiedlichen Organen, die große Fallzahl, die Implantation von möglichst wenigen Markern (meist ein bis zwei Marker), das monozentrische Studiendesign sowie die prospektive Patientenbefragung.

Folgende Fragen sollten in dieser Studie untersucht und diskutiert werden:

1. Wie hoch war die technische Erfolgsrate der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation?
2. Welche Komplikationen traten im Rahmen der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation in verschiedenen Organen auf?
3. Wie wurde der Eingriff von den Patienten während und nach der Intervention empfunden?

Anhand eines Fragebogens wurde das periinterventionelle Schmerzniveau der Patienten während und nach Goldmarker-Implantation mittels der Visuellen Analogskala erhoben. Im Falle von Missempfinden der Patienten wurden die möglichen Gründe und Verbesserungsvorschläge erfragt.

2 Material und Methoden

2.1 CT-gesteuerte Interventionen

2.1.1 Konventionelle CT gesteuerte Interventionen

Die Computertomographie gesteuerte Intervention wurde in den achtziger Jahren eingeführt und brachte die Möglichkeit, tief liegende Bereiche des Körpers unter Bildsteuerung zu erreichen. Hierbei handelte es sich anfangs in den meisten Fällen um Gewebeentnahmen, d.h. Biopsien (65-67). Mittlerweile wird unter CT Bildsteuerung ein großes Spektrum von Interventionen wie zum Beispiel die periradikuläre Schmerztherapie, die Drainagenanlage, die minimal-invasive Tumorabletion mittels Radiofrequenzablation (RFA) und wie in unserer Studie die Goldmarker-Implantation durchgeführt. Die Interventionen erfolgen perkutan, das heißt eine Kanüle, ein Katheter oder eine Radiofrequenz-Elektrode wird durch einen kleinen Hautschnitt eingebracht. Um die Intervention für den Patienten möglichst schmerzfrei zu gestalten, wird vor der Intervention ein Lokalanästhetikum injiziert. Zunächst wird ein Planungs-CT angefertigt, um die Anatomie des Körperbereichs von Interesse darzustellen. Somit kann der Zugangsweg geplant und umliegende gefährdete Strukturen wie größere Gefäße können bestmöglich geschont werden. Die Nadel wird entsprechend des geplanten Zugangswegs eingeführt, bis die Nadelspitze in der gewünschten Lokalisation liegt. Falls erforderlich, werden intermittierend Kontroll-CT-Scans angefertigt, um die Lage der Nadel zu kontrollieren und gegebenenfalls zu adjustieren. Während der Kontroll-CT-Scans verlässt der interventionelle Radiologe den Untersuchungsraum, um auf den Tomogrammen, die im Kontrollraum auf Monitoren angezeigt werden, den Nadelvorschub zu kontrollieren. Liegt die Nadelspitze im oder nahe des Zielvolumens, so kann die jeweilige Intervention durchgeführt werden. Abschließend wird die Nadel zurückgezogen und ein letzter Kontroll-CT-Scan durchgeführt, um mögliche intra- oder unmittelbare postinterventionelle Komplikationen auszuschließen bzw. den technischen Erfolg der Intervention zu bestätigen (66).

2.1.2 CT-Fluoroskopie

Die CT-Fluoroskopie wurde von Katada et al. erstmals 1994 beschrieben (68, 69). Die CT-Fluoroskopie wird in der interventionellen Radiologie bei Eingriffen wie Schmerztherapien, Punktionen, Drainageanlagen, Biopsien, bei der minimal-invasiven Tumorthherapie (RFA, PEI, Mikrowellenablation) und der Goldmarkerimplantation (33, 70-72) eingesetzt.

Die CT-Fluoroskopie akquiriert Bilder nahezu in Echtzeit. Die Rekonstruktion und Wiedergabe der Bilder erfolgt mit minimaler Verzögerung zur Akquisition. Diese Bilder werden im Interventionsraum auf Kontrollmonitore übertragen, so dass der behandelnde Radiologe die Position der Nadel, der Drainage oder anderer Interventionsinstrumente unter Bildkontrolle steuern kann. Dies stellt einen erheblichen Vorteil zu Eingriffen unter sequentieller CT-Steuerung dar, bei denen der Interventionsraum verlassen werden muss, um Kontroll-CT-Scans durchzuführen (73, 74).

Zur CT-Fluoroskopie sind nur diejenigen Computertomographen geeignet, die über einen Hochgeschwindigkeits-Rechner verfügen. Der Hochgeschwindigkeits-Rechner rekonstruiert 3 bis 6 Bilder pro Sekunde (72), welche mit weniger als 200 ms Verzögerung auf dem Monitor im Untersuchungsraum dargestellt werden.

Bei CT-Fluoroskopie gesteuerten Interventionen erfolgt die Akquisition der Bilder ohne Tischvorschub und mit Lasermarkierung der Scanebene um Suchscans, und somit Strahlenbelastung, zu vermeiden. Außerdem kann die Strahlenbelastung bei der CT-Fluoroskopie durch einen reduzierten Röhrenstrom gering gehalten werden (73).

Dadurch ist die Bildauflösung geringer als bei diagnostischen CT-Scans, aber dennoch ausreichend, um die Interventionen steuern zu können.

Über einen Schalter am Gerät, meist einen Fußschalter, kann die CT-Fluoroskopie ausgelöst werden. Die Bildrekonstruktionen werden vom Radiologen während der Intervention am Monitor verfolgt um den Nadelvorschub präzise durchzuführen (70, 75, 76). In Abbildung 3 sind CT-fluoroskopische Bilder von zwei Markerimplantationen dargestellt.

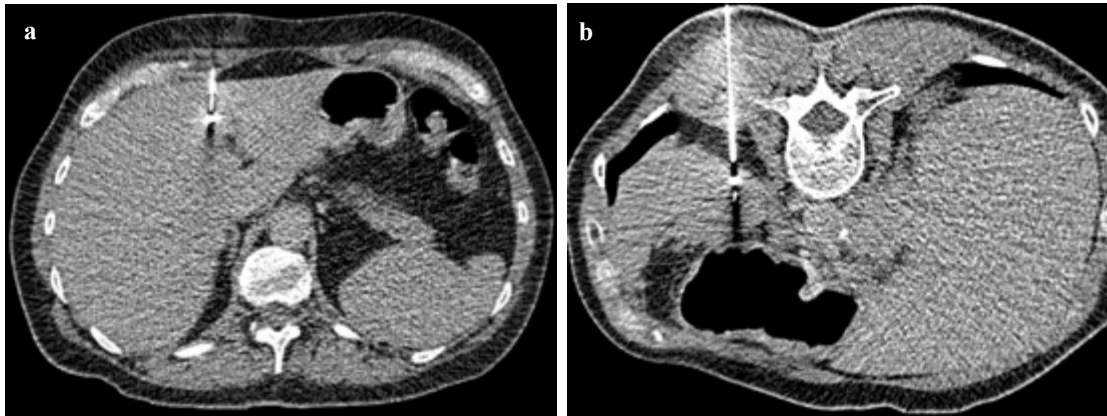


Abbildung 3: CT-Fluoroskopie (a: Markerimplantation in eine Lebermetastase eines Kolorektalen Karzinoms in Rückenlage des Patienten, b: Markerimplantation in eine Milzmetastase bei Ovarial Karzinom in Bauchlage des Patienten).

Die CT-Fluoroskopie gesteuerten Interventionen sind, verglichen mit sequentiell CT-gesteuerten Interventionen, einfacher durchführbar, was vor allem bei komplexen abdominellen Eingriffen vorteilhaft sein kann (72). Bei Biopsien der Lunge kann zudem die Behandlungszeit und die Komplikationsrate durch die CT-Fluoroskopie signifikant verringert werden (70, 73).

Zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Goldmarkerimplantation am Institut für Klinische Radiologie der LMU wurden das SOMATOM Sensation 16, das SOMATOM Definition AS+ CT oder das SOMATOM Definition Edge (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet, welches in Abbildung 4 dargestellt ist.



Abbildung 4: SOMATOM Definition Edge (Siemens, Erlangen), ein Single-Source 128-Zeilen CT, welches unter anderem zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation am Institut für Klinische Radiologie verwendet wird. Auf dem Untersuchungstisch ist eine Carbon-Platte aufgelegt, welche zur Durchführung des Planungs-CT vor Cyberknife Radiochirurgie notwendig ist. Somit kann die spätere Lage des Patienten auf der Behandlungsliege des Cyberknife simuliert werden.

2.1.3 Dosisreduktion bei CT-gesteuerten Interventionen

Die CT-gesteuerte Intervention kann in Bezug auf die Bildakquisition in drei Stufen eingeteilt werden (77):

1. Präinterventionelles Planungs-CT
2. Interventions-CT-Scans
3. Postinterventionelles Kontroll-CT

Beim Planungs-CT kann die Strahlenbelastung des Patienten erheblich vermindert werden, indem der Scan-Bereich entlang der z-Achse des Patienten auf den Bereich der nachfolgenden Intervention reduziert wird. Zudem kann über eine Erhöhung des Pitch und eine Reduktion der Röhrenspannung und des Röhrenstroms die effektive Dosis vermindert werden (77, 78). Zusätzlich trägt der Patient - falls möglich - während des gesamten Eingriffs eine Bleimatte um die Keimzellen vor ionisierender Strahlung zu schützen.

Während der CT-fluoroskopischen Scans erfolgt die Reduktion der Dosis am effektivsten durch eine verkürzte Durchleuchtungszeit (77-79). Dies gelingt durch die sogenannte Quick-Check Methode, welche die in den Anfängen der CT-Fluoroskopie angewandte Real-Time Methode weitgehend ersetzt hat. Bei der Quick-Check Methode kontrolliert der Arzt intermittierend seinen Nadelvorschub und abschließend die Lage der Nadel. Bei der Real-Time Methode wird während der Intervention wiederholt für mehrere Sekunden kontinuierlich gescannt. Dies bedingt eine verlängerte und somit erhöhte Strahlenexposition für Patient und Untersucher und sollte nach Möglichkeit vermieden werden (70, 72, 77-80).

Während der Durchleuchtung ist zusätzlich auf einen Schutz des interventionellen Radiologen sowie des Medizinisch-technischen Radiologieassistenten (MTRA) vor Strahlenexposition zu achten. Zur Standardausstattung gehören eine Bleischürze und ein Schilddrüsenschutz. Der interventionelle Radiologe sollte zudem eine Schutzbrille, Strahlenschutzhandschuhe und einen Nadelhalter verwenden (81, 82).

Am Institut für Klinische Radiologie ist der Interventions-Computertomograph der Firma Siemens mit CARE Vision, das heißt mit HandCARE und CAREView ausgestattet.

HandCARE (Siemens Healthcare), welche auch als Angular Beam Modulation (83) bekannt ist, ermöglicht eine Reduktion der Strahlenbelastung der Hände des Arztes. Da für die Rekonstruktion des Bildes eine Rotation der Röntgen-Detektor-Einheit um 240° genügt (84), kann die Röntgenstrahlung in einem Bereich von 120° und somit im Bereich der Hände des Arztes abgeschaltet werden, wobei die Bildqualität dennoch konstant bleibt.

Durch CARE View können bis zu drei aufeinanderfolgende Bilder auf dem Monitor im Interventionsraum dargestellt werden. Dies gewährt dem Arzt einen besseren Überblick und ermöglicht so eine kürzere Durchleuchtungszeit.

Im postinterventionellen Kontroll-CT sollen mögliche Komplikationen ausgeschlossen sowie der technische Erfolg der Goldmarker-Platzierung nachgewiesen werden. Wie im Planungs-CT kann hier eine Reduktion der Strahlenbelastung durch sinnvolle Modifizierung des Scan-Bereichs, des Pitch, der Röhrenspannung und des Röhrenstroms erzielt werden.

2.2 Goldmarker

Das Tracking System (Synchrony®-System) des Cyberknife Systems des Europäischen Cyberknife Zentrums in München-Großhadern, auf welches hier Bezug genommen wird, benötigt mindestens einen Goldmarker um die Bewegung des Tumors unter freier Atmung des Patienten verfolgen zu können.

Für die in dieser Arbeit vorgestellten Interventionen wurde das sterile MPB Marker Kit (von MPB Scherer, siehe Abbildung 5 und 6) mit einem 1,0 mm x 3,0 mm zylindrischem Goldmarker in einer 20 cm langen 18-Gauge Hohlkanüle verwendet. Die Nadel hat Zentimeter-Markierungen, um eine möglichst genaue Positionierung der Nadel im Zielvolumen zu ermöglichen. Der Goldmarker ist im distalen Ende der Nadel integriert und kann bei richtiger Position im Tumor abgesetzt werden. Das Ende der Hohlkanüle ist durch Wachs ('bone wax') verschlossen, um den Marker lediglich in gewünschter Lokalisation abzusetzen. Der Marker aus 99,99 % Massivgold ist in den verschiedenen Modalitäten der radiologischen Bildgebung wie Röntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Ultraschall gut sichtbar. Zudem sind keine Abwehrreaktionen des Immunsystems gegen Gold bekannt. In Abbildung 5 ist eine sterile 18-Gauge Nadel mit integriertem Goldmarker dargestellt.

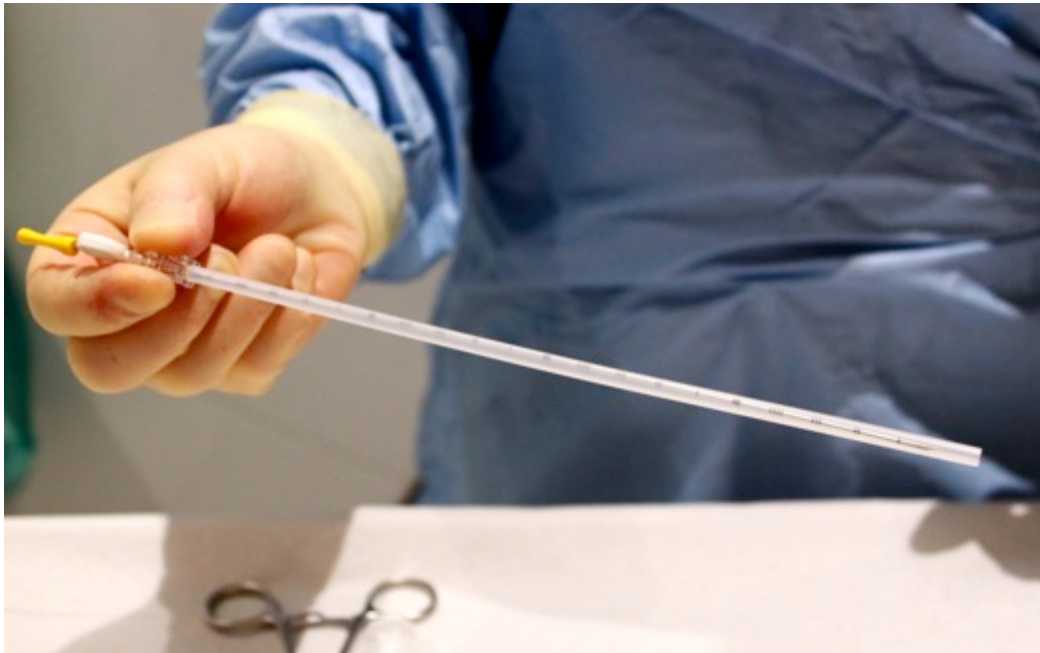


Abbildung 5: Sterile 18-Gauge Hohlkanüle, vor CT-Fluoroskopie gesteuerter Markerimplantation.

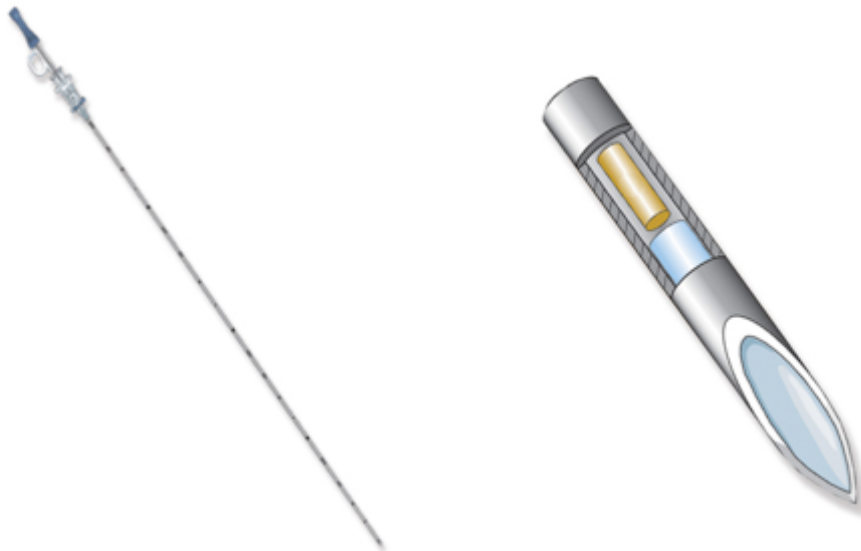


Abbildung 6: MPB Marker Kit: Implantationsnadel mit Zentimeter-Markierungen und vergrößerte Nadelspitze mit zylindrischem Goldmarker, Knochenwachs ist in der Spitze zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung von Ing. Oskar Scherer, Geschäftsführer von MPB Scherer.

2.3 Patientenkollektiv und Malignome

Vor der Goldmarker-Implantation und vor der radiochirurgischen Behandlung wurden die Fälle aller Patienten in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert. Hierbei wurde die Cyberknife Radiochirurgie als bestmögliche Therapie beschlossen (15-17). Eine radiochirurgische Behandlung war insbesondere dann sinnvoll, wenn der Patient aufgrund seines klinischen Zustands, seines Alters und seines erhöhten Risikos bei Operation als inoperabel eingestuft wurde. Auch bei Ablehnung einer möglichen Operation durch den Patienten wurde die Radiochirurgie erwogen. Die radiochirurgische Behandlung wurde zudem bei Nicht-Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie oder bei Therapieresistenz bei konventioneller Strahlentherapie eingesetzt.

Bei folgenden Malignomen in atemverschieblichen Lokalisationen war die Radiochirurgie möglich:

- Bronchialkarzinom
- Lungenmetastasen
- HCC/CCC
- Lebermetastasen
- NCC/Urothelkarzinom
- Nierenmetastasen
- Pankreaskarzinom
- Pankreasmetastasen
- Prostatakarzinom
- Knochenmetastasen
- Lymphknotenmetastasen

Die Indikationsstellung zur Cyberknife Therapie wurde limitiert durch Größe, Anzahl und Abgrenzbarkeit der Tumoren, sowie Tumorstadium und Prognose des Patienten. Da für die CT-fluoroskopische Goldmarkerimplantation keine spezifischen Leitlinien vorlagen, wurden am Institut für Klinische Radiologie für diese Intervention die SIR-

Leitlinien für die perkutane Biopsie herangezogen (67). Entsprechend den "Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Needle Biopsy" galten folgende Kontraindikationen und somit Ausschlusskriterien für eine CT-fluoroskopische Goldmarkerimplantation :

- Signifikante Koagulopathien, die therapeutisch nicht korrigiert werden können - umfasst auch eine Prothrombinzeit/INR $> 1,4$ (85)
- Bei Interventionen der Leber Thrombozytenzahl $< 60\ 000/\mu\text{l}$ Blut (86)
- Relative Kontraindikation bei Interventionen der Lunge:
Thrombozytenzahl $< 100\ 000/\mu\text{l}$ Blut (85)
- Schwerwiegende Einschränkungen der kardiopulmonalen Funktion
- Kein sicherer Zugangsweg zu der Läsion, beispielsweise bei Gefäßinterposition
- Unfähigkeit des Patienten, während des Eingriffs zu kooperieren oder fehlende Möglichkeit der Positionierung für die Intervention
- Schwangerschaft, da die ionisierende Strahlung der CT-Fluoroskopie Schäden am Fötus hervorrufen kann

2.4 Ablauf der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation

Der Ablauf der CT-Fluoroskopie gesteuerten Goldmarkerimplantation am Institut für Klinische Radiologie vor Cyberknife Radiochirurgie entsprach im wesentlichen Vorgehen der CT-gesteuerten Biopsie.

Im Vorfeld der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation wurden dieselben Maßnahmen wie vor einem operativen Eingriff getroffen. Falls der Patient regelmäßig Antikoagulantien wie Warfarin, Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin oder Clopidogrel, oder andere gerinnungshemmende Medikamente einnahm, wurden diese 5 bis 10 Tage vor der Intervention abgesetzt (87). Um Blutungsrisiken oder andere Grundkrankheiten abzuschätzen, wurde zudem vor der Intervention ein Blutbild mit Gerinnung angefertigt und die Thrombozytenzahl, die Prothrombinzeit und der Quick-Wert kontrolliert (86, 87). Bei Interventionen der Lunge konnte zudem präoperativ ein Lungenfunktionstest notwendig sein (85).

Mindestens 24 Stunden vor der Intervention erfolgte die Aufklärung des Patienten über den Ablauf und die möglichen Komplikationen des Eingriffs durch den behandelnden Arzt. Bei Einverständnis des Patienten konnte die Intervention am darauffolgenden Tag stattfinden (86).

Vor dem Eingriff wurde der Patient auf dem Untersuchungstisch des Computertomographen platziert und ein Planungs-CT der zu behandelnden Körperregion angefertigt. Das Planungs-CT wurde je nach Fall und Abgrenzbarkeit des Tumors in der Bildgebung als natives oder kontrastverstärktes biphasisches, arterielles oder venöses CT durchgeführt. Durch das Planungs-CT verschaffte sich der interventionelle Radiologe einen Überblick über die anatomische Lage des Tumors und konnte somit den Eintrittspunkt der Hohlkanüle planen. Der Radiologe wählte den bestmöglichen Zugang zur Läsion um gefährdete Strukturen zu schonen. So sollten Blutungen durch die Verletzung größerer Gefäße ebenso wie Verletzungen umliegender Organe vermieden werden. Der Patient wurde je nach Zugangsweg in Bauchlage, Rückenlage oder Seitenlage auf dem Patiententisch gelagert und steril abgedeckt. Die Haut und das subkutane Fettgewebe im Bereich des nachfolgenden Nadeleinstichs

2 Material und Methoden

wurden steril abgewaschen und mit Lokalanästhetikum (Lidocain 1%) betäubt.

Nach einer Einwirkzeit von ein bis drei Minuten wurde eine Hohlkanüle mit dem Goldmarker perkutan eingestochen und unter CT-fluoroskopischer Kontrolle bis zum Tumor vorgeschoben. Bei Lage der Nadelspitze im Tumor oder in naher Umgebung des Tumors wurde der Goldmarker abgesetzt.

Abschließend wurde ein CT angefertigt, welches zur Planung der radiochirurgischen Behandlung diente. Durch dieses postinterventionelle CT wurden außerdem Komplikationen wie Einblutungen und Pneumothoraces festgestellt und bei Bedarf umgehend durch ein angiographisches Coiling oder eine Thoraxdrainagenanlage behandelt.

Nach der Intervention wurde der Patient stationär überwacht und sollte zunächst 4 Stunden Bettruhe einhalten, um das Risiko einer Nachblutung zu minimieren. Nach 24 Stunden Überwachung konnte der Patient entlassen werden, falls keine Komplikationen aufgetreten sind. Im Falle eines Auftretens von Komplikationen wurde der Patient bis zur Genesung stationär behandelt.

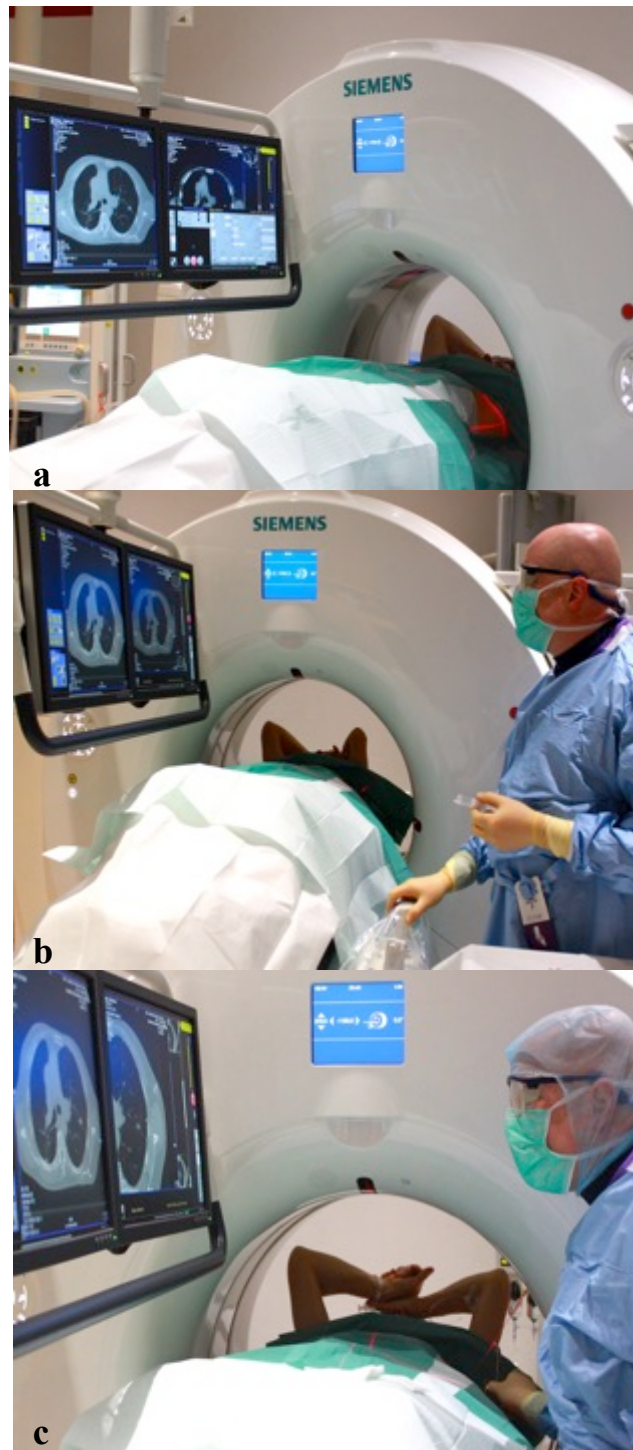


Abbildung 7: CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation in eine pulmonale Metastase eines malignen PNET (primitiver neuro-ektodermaler Tumor). Zunächst wurde der Patient auf dem Untersuchungstisch platziert und steril abgedeckt (a). Dann wurde der Tumor im Planungs-CT lokalisiert und der Zugangsweg bis zur Pleura mit Lokalanästhetikum betäubt (b). In Abbildung 7c brachte der interventionelle Radiologe mittels eines Nadelhalters die Hohlkanüle mit dem Goldmarker unter CT-fluoroskopischer Kontrolle in den Tumor ein und setzte dort den Marker ab.

2.5 Radiochirurgie – technische Komponenten

Die Radiochirurgie wurde erstmals in den fünfziger Jahren von Leksell et al. (88) beschrieben. Das erste Gamma Knife wurde wenige Jahre später in Betrieb genommen und diente unter anderem zur Behandlung von Hirntumoren und arteriovenösen Malformationen (89). Das Cyberknife stellte die Weiterentwicklung des Gamma Knife dar und wurde auch für die Radiochirurgie von atemverschieblichen Tumoren zugelassen (90).

Zu den Hauptkomponenten des Cyberknife zählten der Linearbeschleuniger als Strahlenquelle, der Roboterarm, welcher 1400 verschiedene Strahlungsrichtungen ermöglichte (2), zwei Röntgenquellen und eine Infrarot-Kamera.



Abbildung 8: Cyberknife der Firma Accuray (Sunnyvale, Kalifornien, USA).

A: Linearbeschleuniger (LINAC); **B:** Kollimator; **C:** Roboterarm; **D:** Röntgenquelle. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Alexander Muacevic, Europäisches Cyberknife Zentrum München.

2 Material und Methoden

Der Linearbeschleuniger (LINAC, siehe Abbildung 8) emittierte Photonen mit einer Energie von 6 MeV (53). Am Linearbeschleuniger (LINAC) standen verschiedene Blendensysteme zur Verfügung (Rundkollimatoren 6-60 mm), eine dynamische Irisblende und ein Multileafkollimator. Je nach Tumorlage und Tumorgroße wurden die unterschiedlichen Blenden gewählt, die eine sub-millimeter genaue Behandlung ermöglichten (15, 16, 53).

Das Lokalisationssystem zum Tumor Tracking bewegter Organe umfasste zwei Röntgenquellen und eine Infrarot-Kamera. Die beiden Röntgenquellen fertigten während der Behandlung periodische hoch aufgelöste digitale Bilder im 45 ° Winkel an. Durch diese Bilder in Echtzeit wurde die dreidimensionale Lage der zuvor implantierten Goldmarker über eine automatische Bildverarbeitung analysiert (17).

Das Tracking System umfasste zudem LED Leuchten, die auf der Brust des Patienten angebracht wurden. Die LED-Leuchten spiegelten über die Infrarotkamera die Atembewegung des Patienten kontinuierlich wieder und wurden mit den periodischen digitalen Röntgenaufnahmen abgeglichen. Somit entstand ein iteratives Korrelationsmodell welches permanent die Position des Roboters an die Bewegung des Tumors anpasste (16, 17, 91).

Sobald der Marker außerhalb des berechneten Areals lag, beispielsweise in Folge von Bewegungen des Patienten, wurde die Behandlung angehalten und der Patient über die ebenfalls von einem Roboter geführte Liege neu positioniert. Nun wurde die Genauigkeit des zuvor berechneten Modells durch eine Serie von Röntgen-Bildern geprüft. War das Modell weiterhin korrekt, konnte mit der Behandlung fortgefahren werden. War es nicht mehr gültig, musste ein neues Model berechnet werden (53).

In Abbildung 9 ist die Planung und das Ergebnis der radiochirurgischen Behandlung eines Lungentumors mittels Cyberknife am Europäischen Cyberknife Zentrum München dargestellt. Die Dosis der radiochirurgischen Behandlung von Lungen- und Lebertumoren betrug dort je nach Größe und Lage des Tumors 24-26 Gray auf die 70% Isodose.

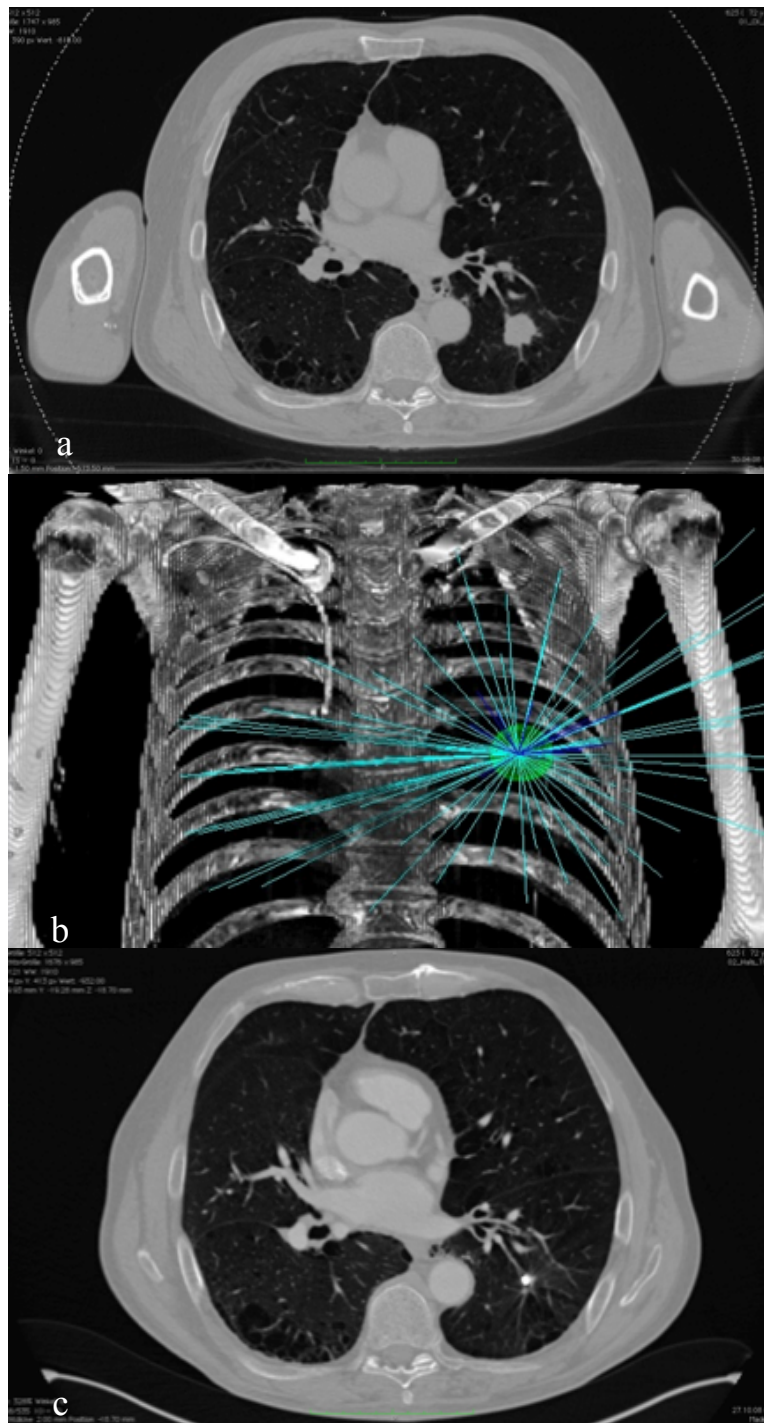


Abbildung 9: Planung und Ergebnis der radiochirurgischen Behandlung eines Lungentumors. In Bild a ist das axiale Planungs-CT des Patienten mit dem Lungentumor im linken Unterlappen dargestellt. Bild b zeigt das Zielvolumen in grün und die geplanten Strahlengänge in türkis bzw. blau. Im axialen Verlaufs-CT (c) einige Monate nach Radiochirurgie ist der implantierte Goldmarker zu sehen. Der Tumor war in diesem Fall fast vollständig Größenregredient. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Alexander Muacevic, Europäisches Cyberknife Zentrum München.

2.6 Datenakquisition und retrospektive Auswertung der Interventionen

Die retrospektive Auswertung der Daten zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie erfolgte nach positivem Votum der Ethikkommission der LMU (siehe 10 Votum der Ethikkommission, Seite 95).

Die Daten der retrospektiven Analyse wurden an einem radiologischen RIS/PACS-Befundungsarbeitsplatz des Instituts für Klinische Radiologie der LMU am Klinikum Großhadern ermittelt. Der Arbeitsplatz umfasste zwei Befundungsmonitore sowie einen handelsüblichen Farbbildschirm als RIS-Monitor.

Patientenbezogene Daten wurden aus dem Radiologie-Informationssystem (RIS), anhand von Befunden gewonnen. Hierbei handelte es sich um:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter bei Intervention
- Art und Lokalisation des Primärtumors
- Lokale Vorbehandlungen
- Datum der Intervention
- Datum der radiochirurgischen Behandlung
- Gegebenenfalls erneute Markerimplantation in anderer Lokalisation

Interventionsbezogene Daten wurden aus Syngo.via (Global Siemens Healthcare, Headquarters Siemens AG, Erlangen, Deutschland) gewonnen.

Folgende Daten wurden anhand der computertomographischen Schnittbilder der präinterventionellen Planungs- und postinterventionellen Kontroll-CT's sowie anhand der CT-fluoroskopischen Bilder in Syngo.via erhoben:

- Lokalisation der zu behandelnden Tumormanifestation (Organ, Segment)
- Maximaler Tumordurchmesser (in cm)
- Anzahl der implantierten Goldmarker

2 Material und Methoden

- Lage der Goldmarker in Bezug auf den Tumor (intra- oder extratumoral, Abstand zum Tumor in cm)
- Minor und Major Komplikationen und deren therapeutische Konsequenz, diese wurden anhand der Kriterien der Society of Interventional Radiology eingeteilt - Minor Komplikationen erforderten keine Therapie und hatten für den Patienten keine Konsequenz, sie erforderten lediglich einen verlängerten Krankenhausaufenthalt. Major Komplikationen erforderten eine Therapie sowie einen verlängerten Krankenhausaufenthalt (67)
- Technischer Erfolg und Misserfolg der Intervention - der technische Erfolg wurde definiert als erfolgreiche Implantation der Goldmarker ohne postinterventionelle Migration der Marker, sodass diese später zum Tumor Tracking während der radiochirurgischen Behandlung genutzt werden konnten (64)

Die gewonnenen Daten wurden mittels Microsoft Excel, Microsoft, Redmond, USA, ausgewertet. Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen sowie maximale und minimale Werte berechnet. Die gewonnenen Daten wurden in Tabellen und Diagrammen visualisiert.

2.7 Datenakquisition und Auswertung der Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau

Die Befragung von 50 Patienten und somit die klinische Evaluation der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation erfolgte prospektiv anhand eines individualisiert entwickelten Fragebogens (siehe Anhang), der das klinische Befinden und das Schmerzempfinden der Patienten erfasste.

Die Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau erfolgte zur Erhebung der Patientenzufriedenheit im Rahmen des Qualitätsmanagements des Europäischen Cyberknife Zentrums München. Diese wurde nach Zustimmung der Patienten im Rahmen des Informed Consent zur Cyberknife-Behandlung durchgeführt.

Es wurden 50 konsekutive Patienten, die sich der CT-fluoroskopischen Markerimplantation am Institut für Klinische Radiologie unterzogen, in die klinische Evaluation des Eingriffs eingeschlossen. Die Befragung wurde ein bis zwei Stunden nach der Intervention und unabhängig vom behandelnden Arzt sowie stets durch dieselbe Person durchgeführt.

Die erhobenen Daten umfassten:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Anatomische Lokalisation der implantierten Marker
- Schmerzen während des Eingriffs und danach (Einschätzung anhand der Visuellen Analogskala von 0 bis 10)
- Subjektives Wohlbefinden der Patienten während der Intervention (nicht unangenehm – wenig unangenehm – sehr unangenehm)
- Gründe für Missempfinden
- Bevorzugte Betäubungsart (Lokalanästhesie, Lokalanästhesie und zusätzliche Schmerzmedikation, Lokalanästhesie und zusätzliche Sedierung, Vollnarkose)
- Komplikationen und Maßnahmen nach der Intervention
- Bereitschaft zu einem erneuten Eingriff

Das Schmerzempfinden der Patienten wurde anhand der Visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 bemessen. Hierbei steht 0 für kein Schmerz und 10 für die stärksten

vorstellbaren Schmerzen. Abbildung 10 zeigt die Visuelle Analogskala zur Bewertung und Einschätzung von Schmerzen, die bei der Erhebung herangezogen wurde (92-94):

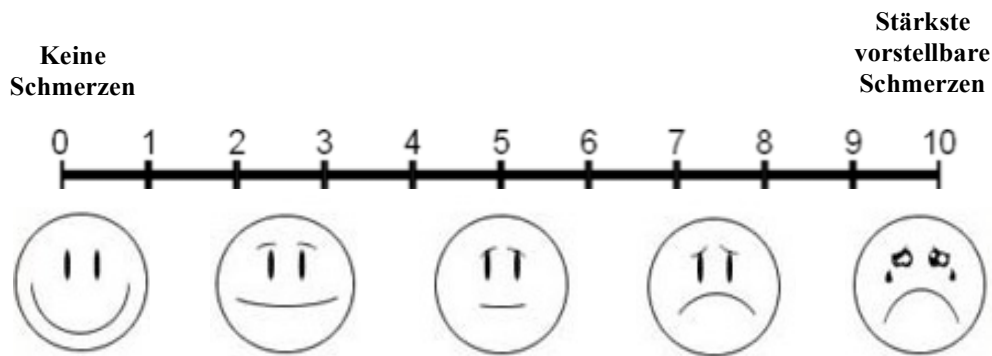


Abbildung 10: Die Visuelle Analogskala, die zur Bewertung des Schmerzempfindens der Patienten während und nach Intervention herangezogen wurde.

Es wurde zusätzlich zur Patientenbefragung in der Patientenakte nachverfolgt, ob postinterventionell Komplikationen auftraten, die nicht in der Befragung erfasst wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der retrospektiven Auswertung von 264 Goldmarkerimplantationen

3.1.1 Patientenkollektiv und Tumorlokalisation

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der CT-Fluoroskopie gesteuerten Goldmarkerimplantation bei 201 konsekutiven Patienten erfasst, die sich zwischen 22.03.2006 und 28.02.2012 am Institut für Klinische Radiologie vor geplanter radiochirurgischer Behandlung dieser Intervention unterzogen. Unser Patientenkollektiv umfasste 111 Männer und 90 Frauen mit einer Altersspanne von 12 bis 87 Jahren, wobei das Durchschnittsalter und somit der Mittelwert bei Intervention 62,3 ($\pm 13,4$) Jahren entsprach. Die Altersverteilung der Patienten wurde in Abbildung 11 veranschaulicht.

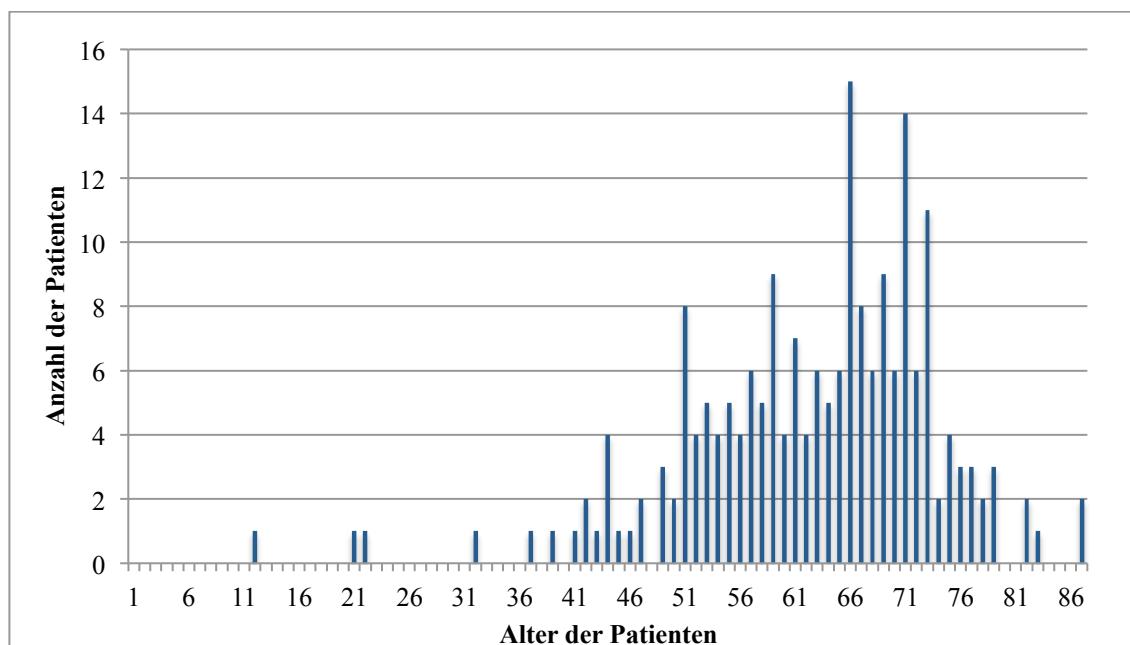


Abbildung 11: Altersverteilung der Patienten (n=201) bei Markerimplantation.

Tabelle 3: Demografische Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs

Patientenzahl	201
Geschlecht	
männlich	111
weiblich	90
Durchschnittsalter (Standardabweichung)	62,3 ($\pm 13,4$) Jahre
Tumormanifestationen (n=264)	
Lunge	111 (42,1%)
Leber	105 (39,8%)
Knochen	22 (8,3%)
Lymphknoten	18 (6,8%)
Pankreas	6 (2,3%)
Milz	1 (0,4%)
Nebenniere	1 (0,4%)
Durchschnittliche Tumorgroße (Standardabweichung)	2,3 ($\pm 1,1$) cm
Minimale Tumorgroße	0,5 cm
Maximale Tumorgroße	6,2 cm

Die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation wurde bei 201 konsekutiven Patienten im Rahmen von 222 Eingriffen an 264 Tumormanifestationen am Institut für Klinische Radiologie durchgeführt. Bei den Tumormanifestationen handelte es sich in 54 Fällen (20,5%) um primäre Tumoren und in 210 Fällen (79,5%) um metastasierte Tumorerkrankungen. Die Tumoren waren lokalisiert in Lunge, Leber, Knochen, Lymphknoten, Pankreas, Milz und Nebenniere. In 111 Fällen (42,1%) handelte es sich um Malignome der Lunge, in 105 Fällen (39,8%) um Malignome der Leber, in 22 Fällen (8,3%) waren es Tumormanifestationen des Knochens, in 18 Fällen (6,8%) der Lymphknoten, in 6 Fällen (2,3%) des Pankreas und in jeweils einem Fall (0,4%) der Milz und der Nebenniere (siehe Tabelle 3). Die durchschnittliche Tumorgroße aller 264 Tumormanifestationen betrug 2,3 ($\pm 1,1$) cm.

Das Subkollektiv der Patienten mit Lungentumoren umfasste 86 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62,6 ($\pm 14,0$) Jahren mit 111 Tumormanifestationen (siehe Tabelle 4). Hiervon waren 39 Tumoren primärer Genese und 72 Tumoren sekundärer Genese und somit Metastasen.

3 Ergebnisse

Tabelle 4: Demografische Merkmale des Studiensubkollektivs 'Lungentumoren'

Patientenzahl	86
Durchschnittsalter	62,6 ($\pm 14,0$) Jahre
Geschlecht	
männlich	46
weiblich	40
Tumormanifestationen	111
Durchschnittliche Tumorgröße	2,2 ($\pm 1,1$) cm

Die meisten der insgesamt 111 Tumoren der Lunge befanden sich im rechten Oberlappen (n=33 (30,3%)). Häufig waren auch Tumoren im linken Unterlappen (n=27; 24,3%), im rechten Unterlappen (n=23; 20,7%) und im linken Oberlappen (n=19; 17,1%). Weniger häufig waren Tumormanifestationen im Mittellappen (n=9; 8,1%). In Abbildung 12 wurde die Verteilung der Primär- und Sekundärtumoren entsprechend der Lokalisation in der Lunge dargestellt.

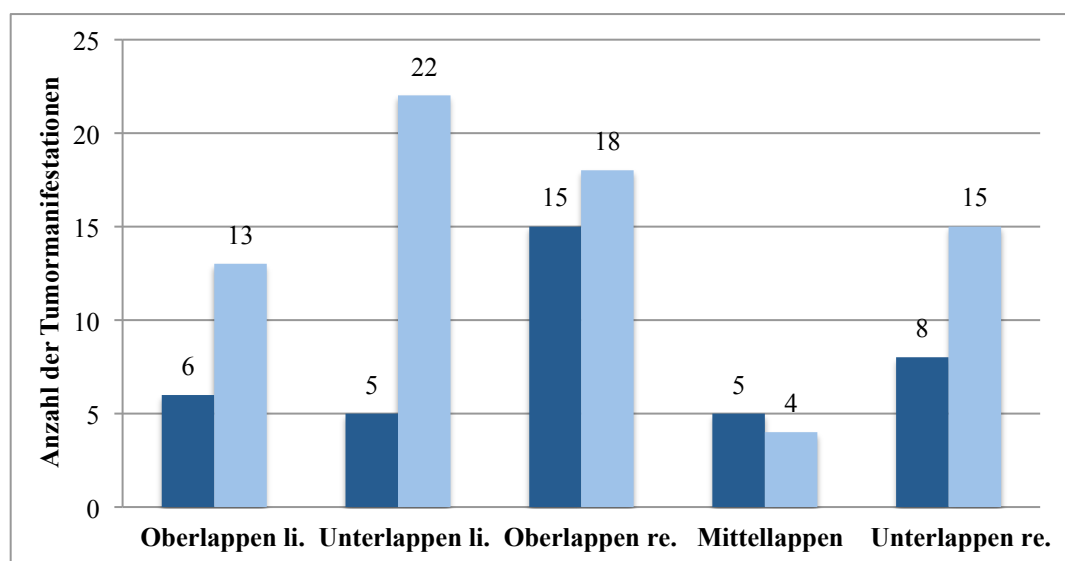


Abbildung 12: Verteilung der Tumorlokalisationen der behandelten Lungentumoren entsprechend der Lungenlappen. Die dunkelblauen Säulen stellen die Primärtumoren dar, die hellblauen Säulen die Metastasen.

3 Ergebnisse

Unser Studienkollektiv der Patienten mit Lebertumoren umfasste 78 Patienten, davon 45 Männer und 33 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 62,0 (± 10.6) Jahren und 105 Tumormanifestationen. Die durchschnittliche Tumorgröße lag bei 2,5 ($\pm 1,1$) cm (Tabelle 5).

Tabelle 5: Demografische Merkmale des Studiensubkollektivs 'Lebertumoren'

Patientenzahl	78
Durchschnittsalter	62,0 (± 10.6) Jahre
Geschlecht männlich weiblich	45 33
Tumormanifestationen	105
Durchschnittliche Tumorgröße	2,5 ($\pm 1,1$) cm

In 12 Fällen (11,4%) von insgesamt 105 Lebertumoren handelte es sich um Primärtumoren und in 93 Fällen (88,6%) um Metastasen. Die meisten der Lebertumoren befanden sich in Segment 4a (n=19; 18,1%), in jeweils 16 Fällen (15,2%) befanden sich Tumoren in Segment 5 und Segment 7. Am wenigsten häufig waren Tumoren in Segment 1 und Segment 3 mit jeweils 5 Manifestationen (4,8%). Die Verteilung der Tumorlokalisationen in der Leber wurde in Abbildung 13 dargestellt.

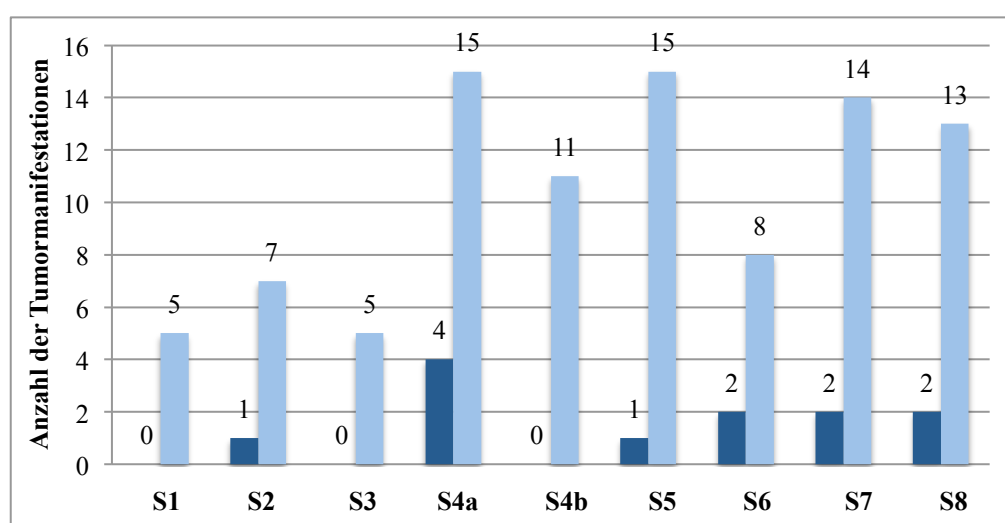


Abbildung 13: Verteilung der Lokalisationen der Lebertumoren entsprechend der Lebersegmente nach Couinaud (S1-S8). Die dunkelblauen Säulen stellen die Primärtumoren dar, die hellblauen Säulen die Metastasen.

3.1.2 Tumorentitäten

In unsere Studie wurden 201 konsekutive Tumorpapienten mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Tumorentitäten eingeschlossen. Bei 68 Patienten (33,8%), und somit am häufigsten, wurden Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC; C18-C20 nach ICD-10) behandelt. Zweithäufigste Tumorentität war das Bronchialkarzinom (C34) mit insgesamt 43 Patienten (21,4%), davon 39 Patienten mit Primärtumoren und 4 Patienten mit Metastasen. Am dritthäufigsten mit 15 Patienten (7,5%) waren Metastasen des Mammakarzinoms (C 50). Weniger häufig war das Nierenzellkarzinom (NCC, C64-C65) bei 13 Patienten (6,5%), das hepatozelluläre Karzinom (HCC, C22) bei zwölf Patienten (5,9%) und das Pankreaskarzinom (C25) in zehn Fällen (4,9%). Seltener handelte es sich um Patienten mit Urothelkarzinom (C65-C68) und Unterformen des Sarkoms (C49) in jeweils fünf Fällen (3,0%). Das Prostatakarzinom (C61) und das Ovarialkarzinom (C56) lagen in je drei Fällen (1,5%) vor. Jeweils zwei Patienten (1,0%) wurden bei Metastasen eines Cancer of unknown primary (CUP, C80), eines Ösophaguskarzinoms (C15), eines malignen Melanoms (C43), und eines Neuroendokrinen Tumors (NET, C16-C20) am Institut für Klinische Radiologie behandelt. Die genannten und weitere Tumorentitäten wurden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Tumorentitäten der Patienten, die sich der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation unterzogen (n=201)

Tumorentität	Anzahl (Prozentzahl)
Kolorektales Karzinom	68 (33,8)
Bronchialkarzinom	43 (21,4)
Mammakarzinom	15 (7,5)
Nierenzellkarzinom	13 (6,5)
Hepatozelluläres Karzinom	12 (5,9)
Pankreaskarzinom	10 (4,9)
Urothelkarzinom	5 (2,5)
Leiomyosarkom	3 (1,5)
Ovarialkarzinom	3 (1,5)
Prostatakarzinom	3 (1,5)
Cancer of Unknown Primary (CUP)	2 (1)
Ösophaguskarzinom	2 (1)
Malignes Melanom	2 (1)
Neuroendokriner Tumor	2 (1)
Cholangiozelluläres Karzinom	2 (1)
Fibrosarkom	1 (0,5)
Zervixkarzinom	1 (0,5)
Endometriumkarzinom	1 (0,5)
Ewing-Sarkom	1 (0,5)
Lipoblastomatose	1 (0,5)
Nasopharynxkarzinom	1 (0,5)
Oropharynxkarzinom	1 (0,5)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	1 (0,5)
Multiples Myelom	1 (0,5)
Parotiskarzinom	1 (0,5)
Pleuramesotheliom	1 (0,5)
Primitiver neuroektodermaler Tumor	1 (0,5)
Thymuskarzinom	1 (0,5)
Schilddrüsenkarzinom	1 (0,5)
Hodenkarzinom	1 (0,5)
Tonsillenkarzinom	1 (0,5)

3.1.3 Lokale Vorbehandlungen der Tumoren

Einige der Patienten mit Lungen- oder Lebertumoren, die sich der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation unterzogen, waren zu diesem Zeitpunkt bereits lokal vorbehandelt. Diese Vorbehandlungen umfassten die chirurgische Resektion, minimal-invasive Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Radiofrequenzablation (RFA), die selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder die Vorbehandlung mittels Cyberknife Radiochirurgie.

Die lokale Vorbehandlung der Lungentumoren beschränkte sich auf zwölf Fälle (10,8%) von insgesamt 111 Lungentumoren. Bei diesen Vorbehandlungen handelte es sich um eine chirurgische Resektion in acht Fällen (7,2%), eine Cyberknife Radiochirurgie in drei Fällen (2,7%) und um eine RFA in einem Fall (0,9%) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl und Art der Vorbehandlungen der Lungentumoren (n=111)

Art der Vorbehandlung	Anzahl der Tumoren (Primärtumoren/Metastasen)	Prozentzahl (%)
Keine Vorbehandlung	99 (32/67)	89,2
Chirurgische Resektion	8 (5/3)	7,2
Cyberknife Radiochirurgie	3 (2/1)	2,7
Radiofrequenzablation (RFA)	1 (0/1)	0,9

Eine lokale Vorbehandlung erfolgte bei 58 (55,2%) von 105 Lebertumoren, wobei diese in den meisten Fällen einer chirurgischen Resektion entsprach (n=33; 31,4%). Die chirurgische Resektion wurde in einigen Fällen mit einer RFA (n=7; 6,7%), einer TACE (n=2; 1,9%) oder einer SIRT (n=3; 2,9%) kombiniert. Außerdem wurde die chirurgische Resektion in jeweils zwei Fällen (1,9%) mit TACE und RFA beziehungsweise TACE und SIRT und in einem Fall (0,95%) mit RFA und Cyberknife kombiniert. Die TACE wurde in drei Fällen (2,9%) als einzige lokale Vorbehandlung angewandt, zudem in je einem Fall (0,95%) in Kombination mit SIRT bzw. Coilembolisation. Bei jeweils einer Tumormanifestation (0,95%) wurden RFA, SIRT oder Cyberknife angewandt. In

Tabelle 8 wurden die lokalen Vorbehandlungen der Lebertumoren, deren Kombinationen und die Häufigkeiten aufgeführt.

Tabelle 8: Anzahl und Art der Vorbehandlungen der Lebertumoren (n=105)

Art der Vorbehandlung	Anzahl der Tumoren (Primärtumoren/Metastasen)	Prozentzahl (%)
Keine Vorbehandlung	47 (2/45)	44,8
Operation	33 (1/32)	31,4
TACE	3 (2/1)	2,9
RFA	1 (0/1)	0,95
SIRT	1 (0/1)	0,95
Cyberknife Radiochirurgie	1 (0/1)	0,95
OP + TACE	2 (2/0)	1,9
OP + RFA	7 (2/5)	6,7
OP + SIRT	3 (1/2)	2,9
TACE + SIRT	1 (0/1)	0,95
TACE + Coilembolisation	1 (0/1)	0,95
OP + TACE + RFA	2 (1/1)	1,9
OP + TACE + SIRT	2 (1/1)	1,9
OP + RFA + Cyberknife Radiochirurgie	1 (0/1)	0,95
TACE + RFA + SIRT	1 (0/1)	0,95

3.1.4 Lokalisation und Anzahl der implantierten Goldmarker

In unserer Studie wurden insgesamt 322 Goldmarker in 264 Tumoren CT-Fluoroskopie gesteuert implantiert, dies entsprach durchschnittlich $1,2 \pm 0,5$ Markern pro Tumormanifestation. Das Minimum entsprach einem implantierten Tumormarker, das Maximum lag bei 4 Markern. Ein Marker wurde in 211 Fällen (79,9%) implantiert, zwei Marker in 49 Fällen (18,6%), drei Marker in drei Fällen (1,2%) und vier Marker in einem Fall (0,4%). Es wurden 122 Marker in 111 Lungentumoren implantiert, dies entspricht durchschnittlich $1,1 \pm 0,3$ Markern pro Tumor (min. 1, max. 3 Marker). In 8 Fällen mussten 2 Marker implantiert werden und in einem Fall 3 Marker, d.h. die Pleura wurde in diesen Fällen zwei bzw. drei Mal passiert. In 105 Lebertumoren wurden 139

Goldmarker implantiert, das heißt durchschnittlich $1,3 \pm 0,5$ Marker (min. 1, max. 4 Marker). In Tabelle 9 wird die Verteilung und Anzahl der implantierten Goldmarker nach Organen geordnet dargestellt.

Tabelle 9: Lokalisation und Anzahl der implantierten Goldmarker

Lokalisation	Anzahl der Fälle	Anzahl der Marker	Anzahl der Marker pro Tumor-manifestation	Median	Minimum/Maximum
Lunge	111	122	$1,1 \pm 0,3$	2	1/3
Leber	105	139	$1,3 \pm 0,5$	2,5	1/4
Knochen	22	33	$1,5 \pm 0,3$	2	1/3
Lymphknoten	18	19	$1,1 \pm 0,2$	1,5	1/2
Pankreas	6	8	$1,3 \pm 0,5$	1,5	1/2
Milz	1	1	$1,0 \pm 0,0$	1	1
Nebenniere	1	2	$2,0 \pm 0,0$	2	2
Gesamt	264	322	$1,22 \pm 0,47$	2,5	1/4

3.1.5 Lage der implantierten Goldmarker

Die tumornahe Lage der implantierten Goldmarker war ein wichtiges Kriterium für die spätere präzise radiochirurgische Behandlung mittels Cyberknife. Falls die Marker einen Abstand zum Tumor von mehr als einen Zentimeter hatten, wurde ein weiterer Marker implantiert. In unserer Studie wurden insgesamt 322 Goldmarker implantiert, hiervon konnten 245 Marker (76,1%) zentral in den Tumor oder in den Randbereich des Tumors platziert werden. 61 Marker (19,0%) konnten mit einem Abstand von 0,1-1cm implantiert werden. Ein Abstand zum Tumor von über 1cm wurde bei 16 Markern (4,9%) beobachtet (siehe Abbildung 14).

3 Ergebnisse

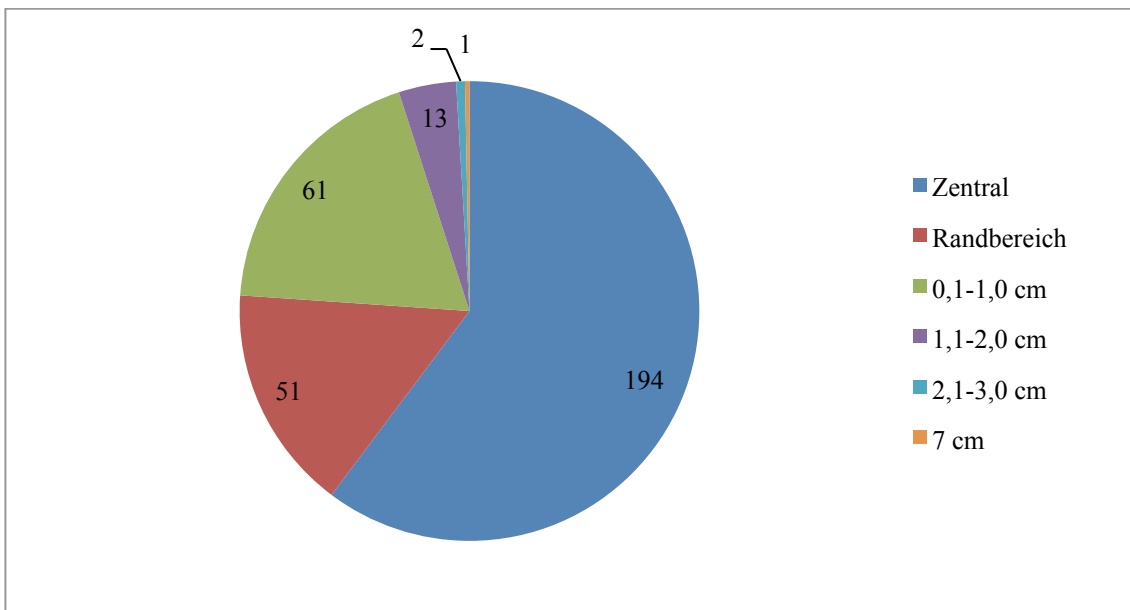


Abbildung 14: Lage der implantierten Goldmarker in Bezug auf die entsprechenden Tumoren - gesamtes Patientenkollektiv. In dem Diagramm wurde die Anzahl und Verteilung der implantierten Marker, geordnet nach dem Abstand zum Tumor, visualisiert.

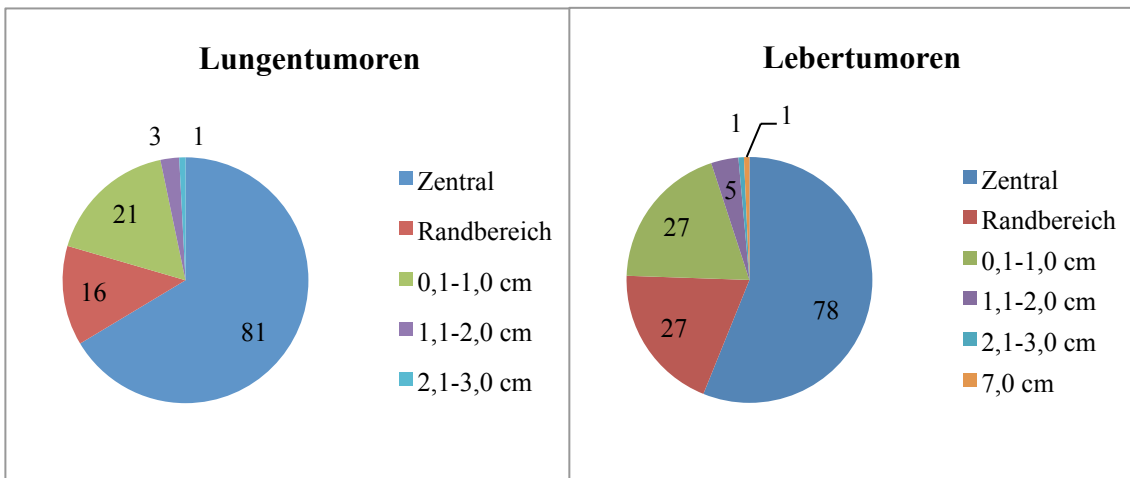


Abbildung 15: Lage der implantierten Marker in Bezug auf die entsprechenden Tumoren - Studiensubkollektive der Patienten mit Lungen- und Lebertumoren. In den Diagrammen wurden die Anzahl und Verteilung der implantierten Marker, geordnet nach dem Abstand zum Tumor, dargestellt.

Bei 111 Lungentumoren und 122 implantierten Markern konnten 97 (79,5%) zentral in den Tumor oder in den Randbereich abgesetzt werden. Weitere 21 Marker (17,2%) konnten mit einem Abstand von maximal 1cm implantiert werden. Vier Marker (3,2%)

wurden mit einem Abstand zum Tumor von mehr als 1cm implantiert. In unserer Studie wurden außerdem 139 Marker in 105 Lebertumoren implantiert, hiervon lagen 105 Marker (75,5%) postinterventionell zentral im Tumor oder im Randbereich. In einem Fall lag der Marker postinterventionell 7cm vom Tumor entfernt, woraufhin in derselben Sitzung ein zweiter Marker zentral in den Tumor implantiert wurde, um bei der späteren radiochirurgischen Behandlung ein präzises Tumor Tracking zu gewährleisten.

3.1.6 Intervall zwischen Markerimplantation und Radiochirurgie

Das Intervall zwischen Markerimplantation und Cyberknife Radiochirurgie wurde in unserer Studie als Zeitspanne in Tagen angegeben und wurde in Abbildung 16 sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Subkollektive der Patienten mit Lungentumoren und für Lebertumoren dargestellt. Durchschnittlich lagen zwei Tage zwischen Markerimplantation und radiochirurgischer Behandlung. Das untere Quartil lag ebenso bei zwei Tagen, das obere Quartil bei vier Tagen, somit entsprach das Zeitintervall zwischen Implantation und Radiochirurgie bei 50% der Patienten zwei, drei oder vier Tagen. Das kürzeste Intervall waren wenige Stunden, d.h. der Patient konnte sich am selben Tag der Markerimplantation und der Radiochirurgie unterziehen, hierbei handelte es sich um einen Patienten mit einem Lebertumor. Das längste Intervall zwischen Markerimplantation und Radiochirurgie lag bei 21 Tagen.

3 Ergebnisse

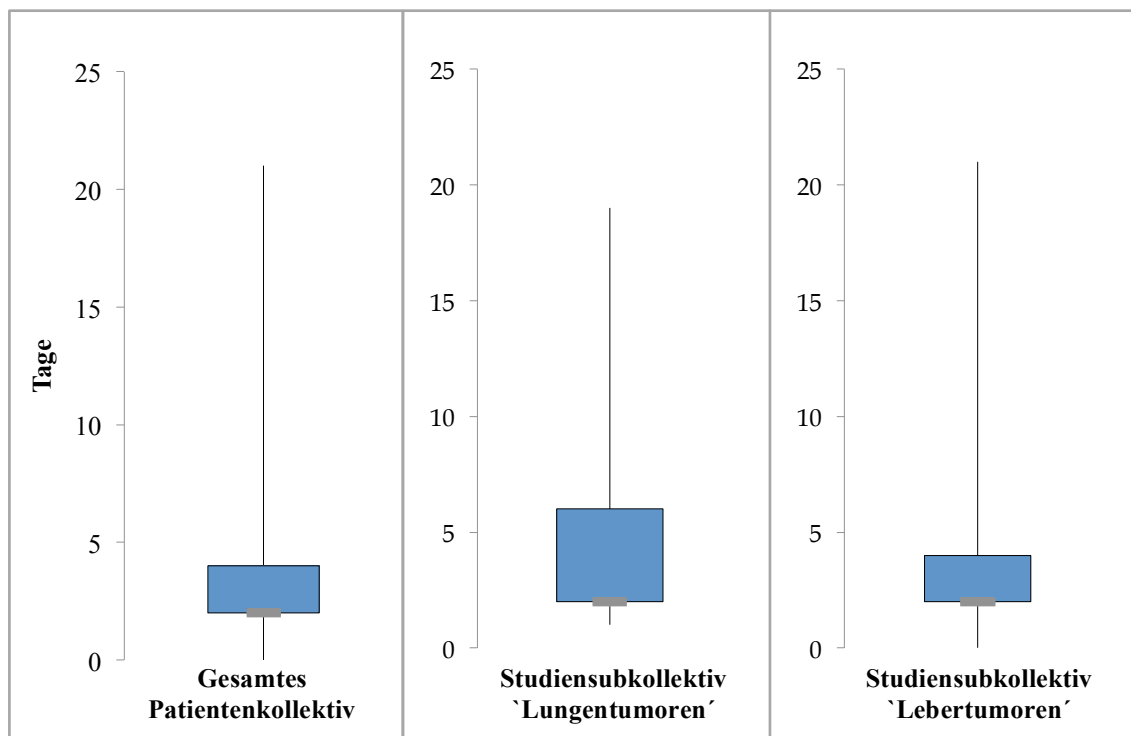


Abbildung 16: Zeitintervall (Tage) zwischen Markerimplantation und Cyberknife Radiochirurgie in Tagen. Es wurden Interquartilsabstand (blaue Box), Median (grauer Balken), sowie Maximum und Minimum dargestellt.

3.2 Technischer Erfolg und Komplikationen

Die technische Erfolgsrate wurde definiert als primär erfolgreiche Intervention mit Implantation der Goldmarker, die später zum Tumor Tracking bei radiochirurgischer Behandlung genutzt werden konnten. In unserer Studie lag die technische Erfolgsrate bei 100% (n=264). Somit konnte die anschließende Radiochirurgie bei allen Patienten nach einmaligem Eingriff mit Markerimplantation durchgeführt werden. Eine Markermigration, die das Tumor Tracking während der radiochirurgischen Behandlung hätte verhindern können, trat in keinem der Fälle auf.

Bei 16 Patienten mit Lungentumoren kam es zu Major Komplikationen (entsprechend SIR-Klassifikation: Klasse D Komplikation), die einen prolongierten Krankenhausaufenthalt von mindestens 48 Stunden erforderten, bis der Patient symptomfrei war. Bezogen auf das gesamte Studienkollektiv traten somit in 6,1% der Fälle Major Komplikationen auf, in Bezug auf das Subkollektiv der Patienten mit Lungentumoren in 14,4% der Fälle. Minor Komplikationen traten in insgesamt 55 aller Fälle (20,8%) auf. Es handelte sich in 19 Fällen (7,1%) um moderate, symptomlose Pneumothoraces (SIR Klassifikation: Klasse B), in 32 Fällen (12,1%) um eine geringe pulmonale Hämorrhagie im Stichkanal ohne Hämoptysen und in drei Fällen (1,1%) mit Hämoptysen (SIR Klassifikation: Klasse B). Eine Minor Komplikation (0,4%) trat bei einem Lebertumor auf: Hierbei kam es zu einer geringen, symptomlosen Einblutung (SIR Klassifikation: Klasse A).

Tabelle 10: Technische Erfolgsrate und Komplikationen der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation entsprechend der Lokalisation in verschiedenen Organen

	Anzahl der Fälle	Technischer Erfolg	Major Komplikationen	Minor Komplikationen
Lunge	111	111 (100%)	16 (14,4%)	54 (48,6%)
Leber	105	105 (100%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Knochen	22	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Lymphknoten	18	18 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Pankreas	6	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Milz	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Nebenniere	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Gesamt	264	264 (100%)	16 (6,1%)	55 (20,8%)

Die Markerimplantation in 111 Lungentumoren war in allen Fällen technisch erfolgreich (100%). In 35 dieser Fälle (31,5%) traten Komplikationen auf, hiervon handelte es sich bei 16 Patienten (14,4%) um eine Major Komplikation. Bei den Major Komplikationen lagen in 15 Fällen (13,5%) ein symptomatischer Pneumothorax vor, der mittels Thoraxdrainage behandelt werden musste. Zudem trat in einem Fall (0,9%) bei einer 71-jährigen Patientin postinterventionell eine systemische Reaktion auf das Lokalanästhetikum auf (siehe 3.6 Fall 4: Markerimplantation in eine Lungenmetastase). In 102 der 111 Fälle mit Lungentumoren wurde jeweils ein Marker implantiert. In neun Fällen wurden zwei beziehungsweise drei Marker platziert und somit wurde die Pleura zwei bzw. drei Mal passiert. Bei diesen Fällen trat in einem Fall (11,1%) eine Minor Komplikation in Form eines symptomlosen Pneumothorax auf, sowie in zwei Fällen (22,2%) eine Major Komplikation (symptomatischer Pneumothorax und Thoraxdrainagenanlage).

In Tabelle 11 und 12 wurden Technischer Erfolg und Komplikationen der Markerimplantation in Lungen- und Lebertumoren dargestellt.

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Technischer Erfolg und Komplikationen der Markerimplantation in Lungentumoren

Eigenschaften	Anzahl (Prozentzahl in %)
Markerimplantationen in die Lunge	111
Technischer Erfolg	111 (100)
Major Komplikationen	16 (14,4)
Pneumothorax + Thoraxdrainage	15 (13,5)
Systemische Reaktion	1 (0,9)
Hämatothorax	0 (0)
Minor Komplikationen	54 (48,6)
Geringer Pneumothorax	19 (17,1)
Pulmonale Hämorrhagie	35 (31,5)
Hämoptysen	0 (0)

Tabelle 12: Technischer Erfolg und Komplikationen der Markerimplantation in Lebertumoren

Eigenschaften	Anzahl (Prozentzahl in %)
Markerimplantationen in die Leber	105
Technischer Erfolg	105 (100)
Major Komplikationen	0 (0)
Minor Komplikationen	1 (0,9)
Kapselhämatom	1 (0,9)
Hämorrhagie	0 (0)

3.3 Fall 1: Erfolgreiche Markerimplantation in eine Milzmetastase

Eine 60-jährige Patientin mit einer Milzmetastase eines Ovarial-Karzinoms wurde zur Markerimplantation überwiesen. Im CT stellte sich die Raumforderung in portalvenöser Phase im cranialen Milzpol mit einem maximalen Durchmesser von 2,5cm dar. Die Patientin wurde in Rechtsseitenlage gelagert, sodass die Implantationsnadel mit dem Goldmarker von dorsal unter CT-fluoroskopischer Durchleuchtung zum Tumor vorgeschoben werden konnte. Der Marker wurde im Randbereich des Tumors erfolgreich und komplikationslos abgesetzt. Zwei Tage später konnte die Cyberknife Radiochirurgie durchgeführt werden.

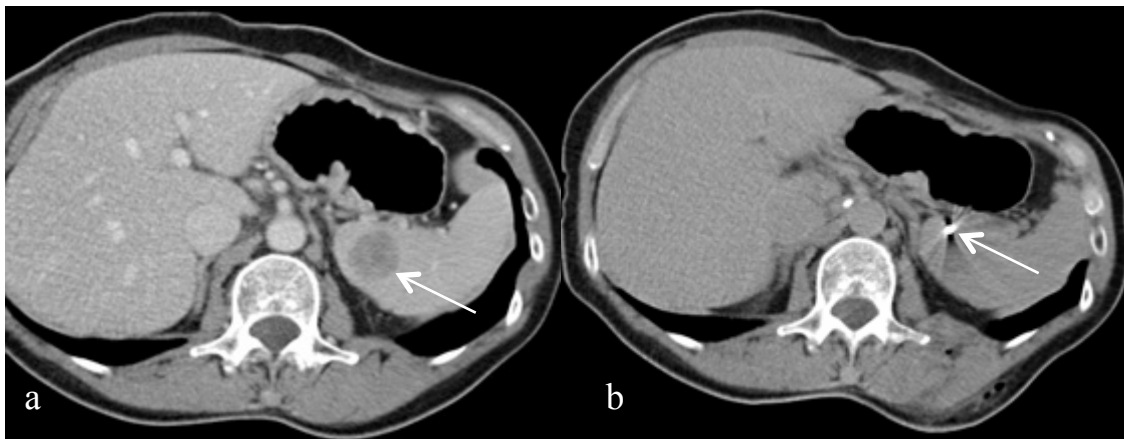


Abbildung 17: Axiales CT vor (a; portalvenöse Phase) und nach CT-Fluoroskopie gesteuerter Markerimplantation. Die Metastase war im kranialen Milzpol lokalisiert. Im Kontroll-CT (b; nativ) war der Marker im Randbereich des Tumors zu sehen.

3.4 Fall 2: Technisch erfolgreiche Markerimplantation in eine Lungenmetastase

Ein 79-jähriger Patient stellte sich mit einer Lungenmetastase eines malignen Nervenscheidentumors vor. Der Tumor war in der Lingula des linken Oberlappens lokalisiert und hatte einen maximalen Durchmesser von 0,9cm. Die Markerimplantation wurde technisch erfolgreich durchgeführt, das heißt es konnte ein Marker abgesetzt werden, der für das spätere Tumor Tracking bei Cyberknife Radiochirurgie genutzt werden konnte. Während und nach der Intervention traten keinerlei Komplikationen auf, somit konnte zwei Tage später die radiochirurgische Behandlung durchgeführt werden.

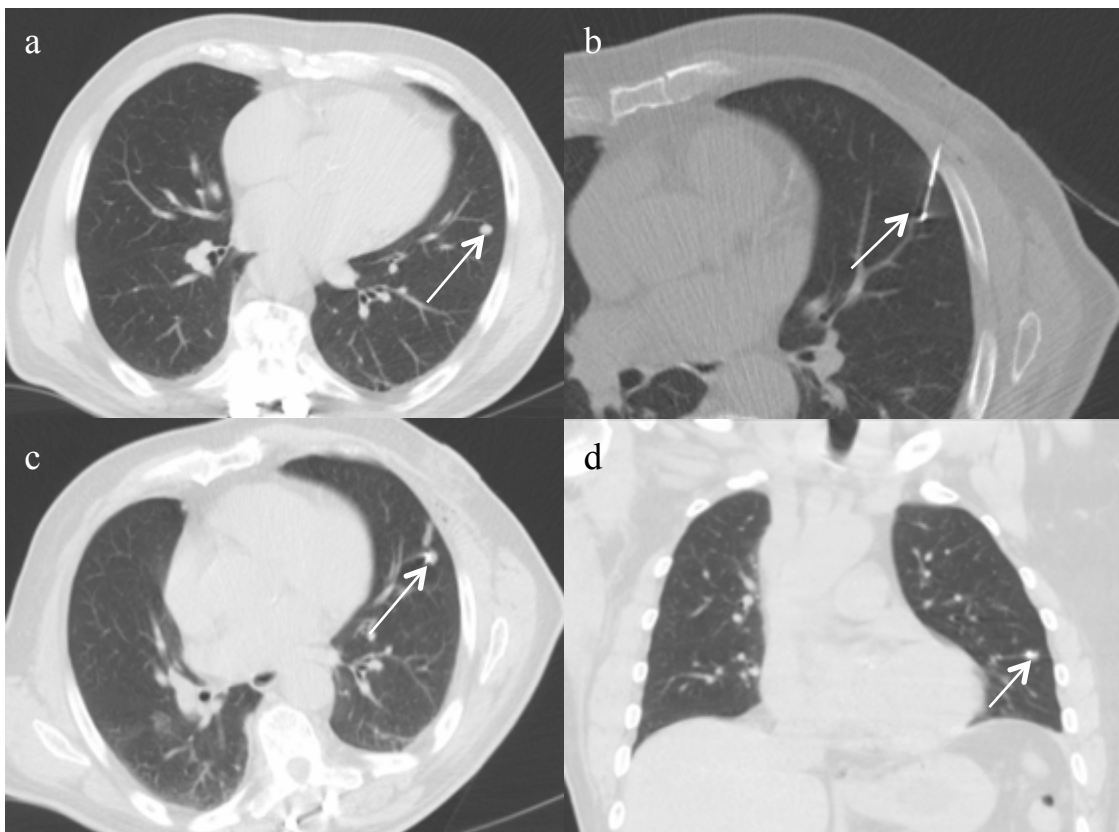


Abbildung 18: Bilder eines 79-jährigen Patienten mit einer Lungenmetastase eines malignen Nervenscheidentumors in der Lingula des linken Oberlappens. Im nativen CT (a) konnte die Metastase gut lokalisiert werden. Im CT-fluoroskopischen Bild während der Intervention (b) konnte der Radiologe die Implantationsnadel und den Marker erkennen. Der abgesetzte Marker war postinterventionell im axialen CT (c) und der koronaren Rekonstruktion (d) zu sehen.

3.5 Fall 3: Markerimplantation in eine Lungenmetastase mit Major Komplikation

Eine 41-jährige Patientin stellte sich mit einer Lungenmetastase eines kolorektalen Karzinoms vor. Der Tumor entsprach einer kleinen Raumforderung von 0,6cm Durchmesser im linken Unterlappen der Lunge. Die Intervention wurde in Bauchlage der Patientin durchgeführt, um von dorsal einen möglichst kurzen Zugangsweg zum Tumor wählen zu können. Die Markerimplantation erfolgte in den Randbereich des Tumors und wurde technisch erfolgreich durchgeführt. Bei zunehmender Atemnot der Patientin bestand allerdings Verdacht auf einen Pneumothorax, der sich im Kontroll-CT bestätigte. In derselben Intervention wurde eine Thoraxdrainage gelegt, woraufhin sich der Pneumothorax im CT als rückläufig darstellte. Entsprechend den Kriterien der Society of Interventional Radiology (SIR) stellte dies eine SIR D-Komplikation dar und somit eine Major Komplikation. Die Patientin wurde bis zur Restitutio stationär aufgenommen, um den Pneumothorax zu kontrollieren. Neunzehn Tage nach Markerimplantation konnte die Cyberknife Behandlung durchgeführt werden.

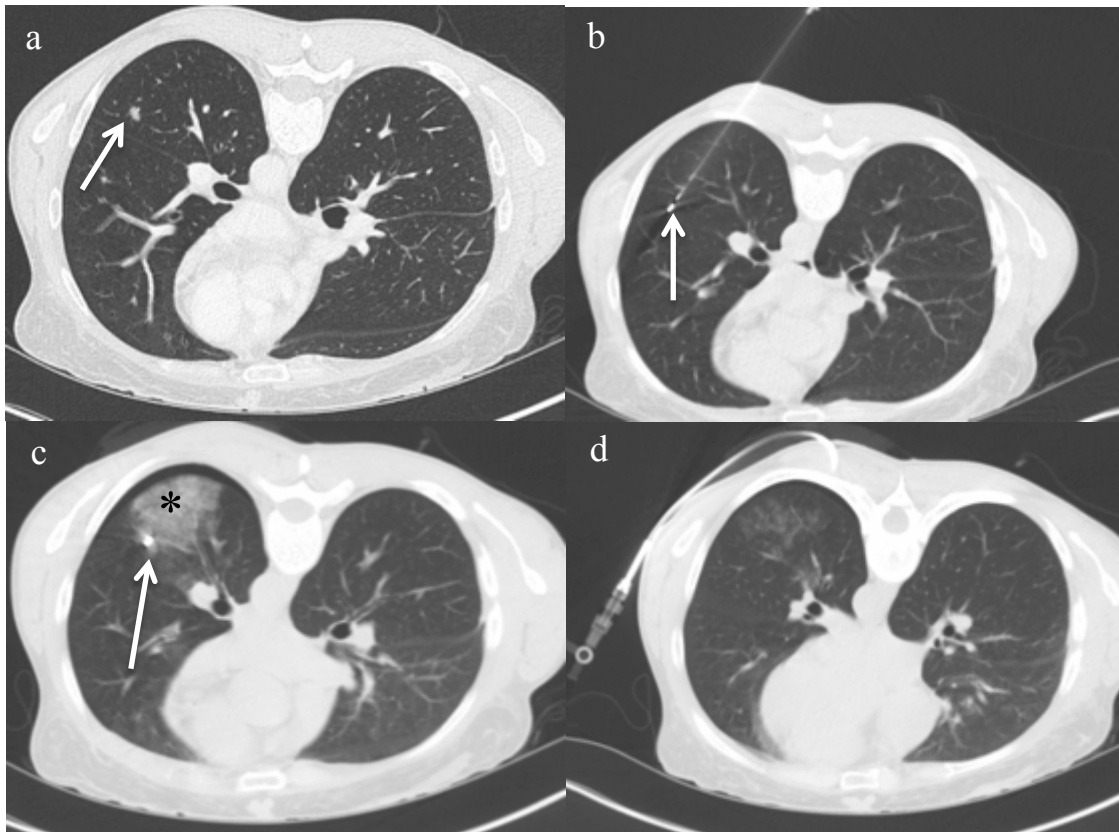


Abbildung 19: Bilder der 41-jährigen Patientin mit einer Lungenmetastase (linker Unterlappen) eines kolorektalen Karzinoms. Die Intervention wurde in Bauchlage der Patientin durchgeführt. Der Tumor wurde im nativen axialen CT vor Intervention (a) visualisiert. Im CT-fluoroskopischen Bild b war die Implantationsnadel mit integriertem Marker in der Nähe des Tumors während der Intervention zu sehen. Im Kontroll-Scan nach der Intervention (c) zeigte sich der Marker nahe des Tumors, zudem war eine perifokale Hämorrhagie (*) sowie ein Mantelpneumothorax erkennbar. Nach der Markerimplantation wurde eine Thoraxdrainage gelegt, um den in diesem Fall symptomatischen Pneumothorax zu therapieren (d).

3.6 Fall 4: Markerimplantation in eine Lungenmetastase mit systemischer Reaktion auf das Lokalanästhetikum

Bei einer 71-jährigen Patientin mit Nierenzellkarzinom und einer großen Lungenmetastase zentral im Mittellappen wurde in Rückenlage der Patientin unter CT-fluoroskopischer Kontrolle ein Goldmarker in die Metastase implantiert. Unmittelbar nach der Intervention zeigte die Patientin Zeichen einer systemischen Reaktion auf das Lokalanästhetikum mit Desorientierung, Dysphasie und Bluthochdruck. Nach unmittelbarer Infusion von Lipofundin (B. Braun, Melsungen, Deutschland), um das Lokalanästhetikum systemisch zu binden, wurde die Patientin zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Einen Tag später zeigte die Patientin keinerlei Symptome mehr und konnte entlassen werden. Die hier beschriebene Komplikation wurde als SIR D klassifiziert.

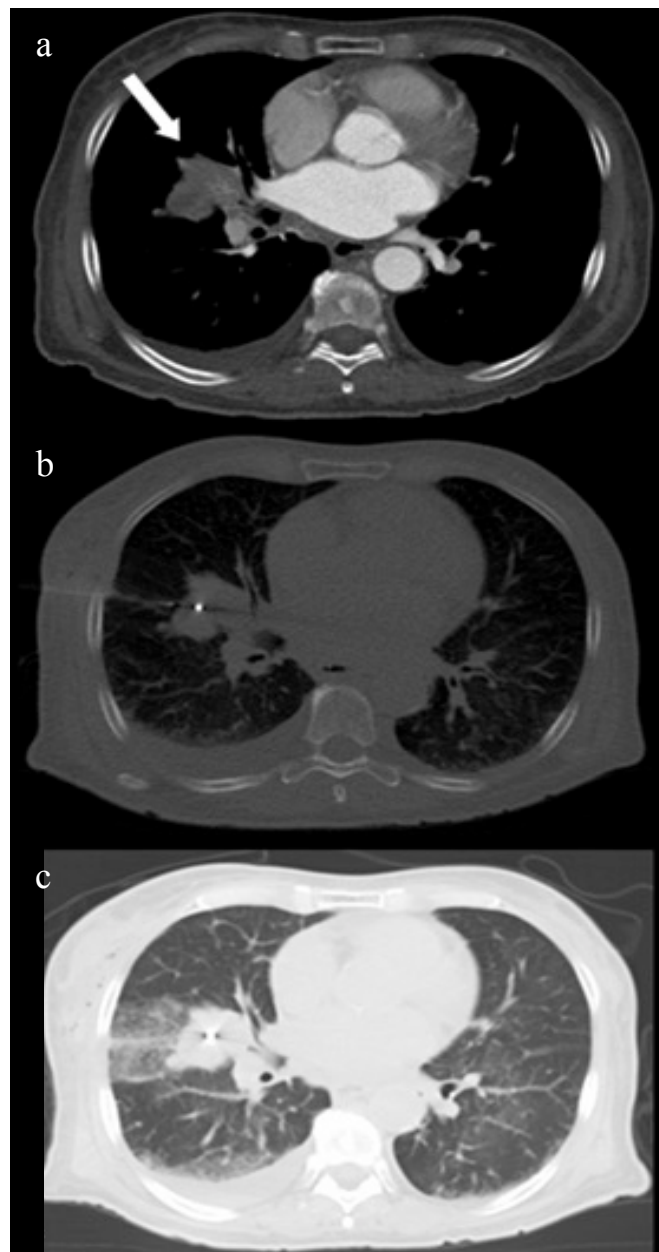


Abbildung 20: Bilder der 71-jährigen Patientin mit einer Metastase im Mittellappen, die mit einem Pfeil markiert wurde (a). Das CT-fluoroskopische Bild (b) zeigte den implantierten Marker zentral im Tumor. Im Kontroll-Scan (c) war eine pulmonale Hämorrhagie im Stichkanal zu sehen, die allerdings asymptomatisch blieb.

3.7 Fall 5: Erfolgreiche Markerimplantation in zwei Lebermetastasen

Bei einer 69-jährigen Frau mit einem kolorektalen Karzinom und zwei Lebermetastasen, die ein Jahr zuvor mittels Radiofrequenzablation therapiert wurden, zeigte sich in den CT- und PET-CT Kontrollen eine erneute Kontrastmittelanreicherung bzw. ein FDG-Hypermotabolismus im Randbereich dieser Metastasen. Diese waren in den Lebersegmenten VII und VIII nahe der Vena cava und den großen Lebervenen lokalisiert. Mittels der Implantationsnadel konnte in beide Metastasen jeweils ein Goldmarker zentral in den Tumor implantiert werden.

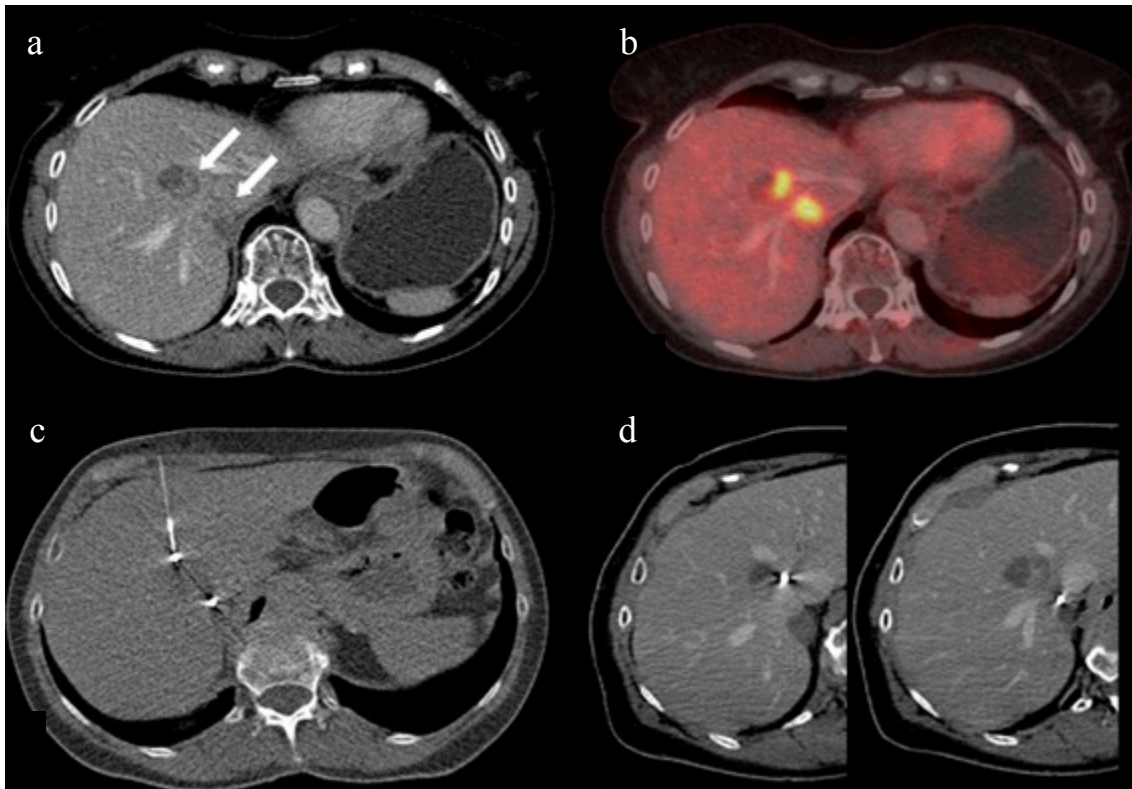


Abbildung 21: Bilder der 69-jährigen Patientin mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms. In der portal-venösen Phase des Kontrastmittel-CT (a) war eine leichte Kontrastmittelanreicherung im Randbereich der Metastasen zu sehen. Im PET-CT (b) war ein Hypermetabolismus der Metastasen zu erkennen. Das CT-fluoroskopische Bild (c) zeigte die beiden Goldmarker und die Implantationsnadel während der Intervention. In der portal-venösen Phase des Planungs-CTs für die Cyberknife Radiochirurgie (d) konnte man die implantierten Goldmarker erkennen.

3.8 Klinische Ergebnisse der Patientenbefragung zu periinterventionellem Schmerzniveau

Die Befragung von 50 konsekutiven Patienten zu periinterventionellem Schmerzniveau nach CT-Fluoroskopie gesteuerter Markerimplantation erfolgte im Rahmen der Erhebung der Patientenzufriedenheit für das Europäische Cyberknife Zentrum München. Die Patientenbefragung fand jeweils ein bis zwei Stunden nach der Intervention statt und wurde in allen Fällen von derselben Person und unabhängig vom behandelnden Arzt durchgeführt.

3.8.1 Patientenkollektiv

In unsere Befragung wurden 50 konsekutive Patienten (25 Männer, 25 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 63,8 Jahren eingeschlossen. Den Hauptanteil bildeten Patienten mit Lungentumoren in 24 Fällen (48%) sowie Patienten mit Lebertumoren in 21 Fällen (42%). In drei Fällen (6%) wurden Goldmarker in Lymphknoten implantiert und in jeweils einem Fall (2%) in das Sternum, den Musculus iliopsoas und in die rechte Nebenniere. In Tabelle 13 wurden die Daten des Patientenkollektivs der Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau aufgeführt.

Tabelle 13: Demografische Merkmale des Patientenkollektivs der Befragung

Patientenzahl	50
Durchschnittsalter	63,8 ± 12,1 Jahre
Geschlecht	
männlich	25
weiblich	25
Tumormanifestationen	
Lunge	24
Leber	21
Lymphknoten	3
Knochen (Sternum)	1
Muskel (M.iliopsoas)	1
Nebenniere	1

3.8.2 Schmerzempfinden der Patienten während und nach der Intervention

Das Schmerzempfinden der Patienten während und zwei Stunden nach Intervention wurde anhand der Visuellen Analogskala (VAS) abgefragt. Hierbei wurde 0 als 'kein Schmerz' definiert und 10 als 'stärkster vorstellbarer Schmerz'.

Die meisten Patienten (n=22; 44%) gaben an, während der Intervention keinen Schmerz empfunden zu haben. Weitere elf Patienten (22%) gaben einen leichten Schmerz von 1-3 an, zwölf Patienten (42%) gaben ein mittleres Schmerzniveau an (VAS: 4-6) und lediglich fünf Patienten beschrieben den Schmerz als stark (VAS: 7). Keiner der Patienten beschrieb die Schmerzen als sehr stark. Durchschnittlich ließ sich bei den Patienten somit ein leichtes Schmerzniveau mit einem Wert von 2,4 feststellen.

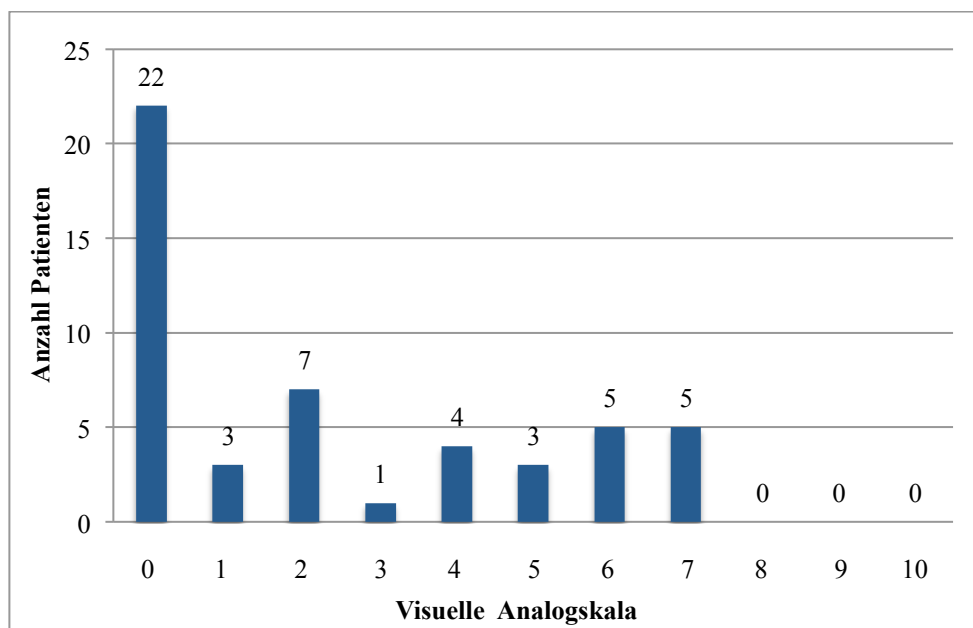


Abbildung 22: Subjektives Schmerzempfinden der Patienten während des Eingriffs, bewertet nach der Visuellen Analogskala.

3 Ergebnisse

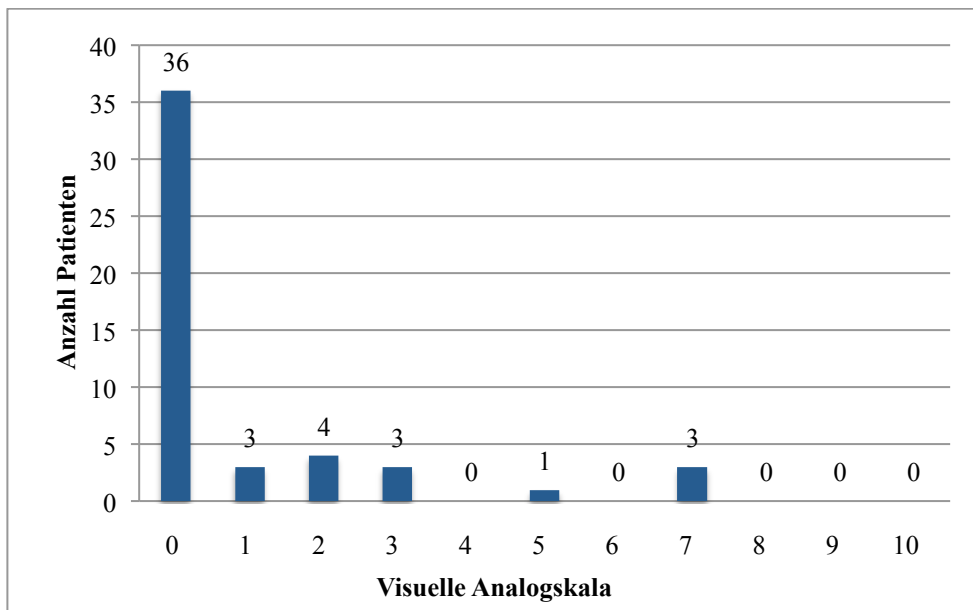


Abbildung 23: Subjektives Schmerzempfinden der Patienten zwei Stunden nach der Intervention, bewertet nach der Visuellen Analogskala.

Das Schmerzempfinden der Patienten zwei Stunden nach der Intervention lag durchschnittlich bei 0,9. Die Mehrheit der Patienten (n=36; 72%) gab zu diesem Zeitpunkt keinen Schmerz an, das heißt 0 auf der Visuellen Analogskala. Weitere zehn Patienten (20%) berichteten von einem leichten Schmerz von 1-3. In drei Fällen (6%) wurde ein starker Schmerz von 7 angegeben. In Abbildung 23 wurde das Schmerzempfinden der Patienten zwei Stunden nach der Intervention dargestellt.

3.8.3 Subjektives Wohl- und Missempfinden der Patienten während der Goldmarkerimplantation und präferierte Analgosedierung

Zur Bewertung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten während der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation wurden die Patienten zur Intensität ihres Wohl- oder Missempfindens und zu möglichen Gründen befragt. Die meisten Patienten (n=25; 50%) beurteilten die Markerimplantation als wenig unangenehm, 21 Patienten (42%) bewerteten die Intervention als nicht unangenehm.

In Bezug auf ihr Missempfinden während der Intervention konnten 50% der Patienten (n=25) keinen Grund bzw. keinen spezifischen Grund angeben. 23 Patienten (46%)

empfanden den Nadeleinstich als unangenehm und jeweils ein Patient (2%) gab die Dauer des Eingriffs oder die Schmerzen als Grund für das Missempfinden an. Alle Patienten wären mit einer erneuten CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation einverstanden gewesen, falls diese erforderlich wäre.

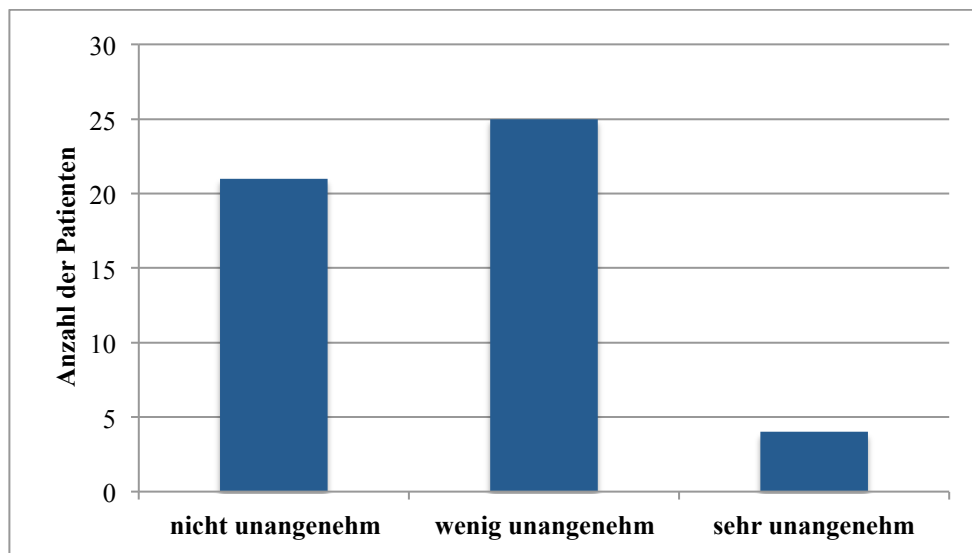


Abbildung 24: Subjektives Empfinden der Patienten während der Intervention.

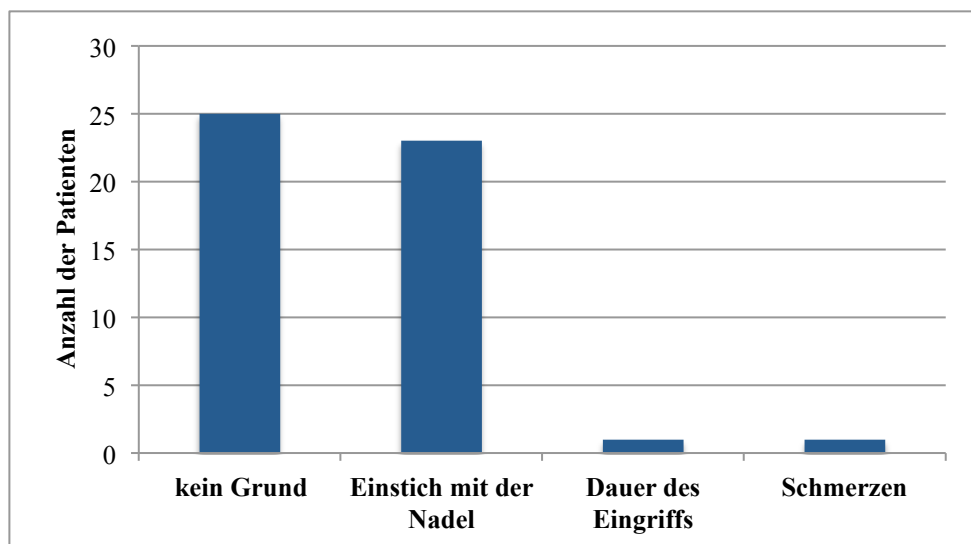


Abbildung 25: Gründe für Missempfinden der Patienten während der Intervention.

Im Hinblick auf die gewünschte Analgosedierung während der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation gaben 37 Patienten (74%) an, mit einer Lokalanästhesie, wie sie an unserem Institut durchgeführt wurde, zufrieden zu sein. Wenige Patienten gaben an, dass sie bei einem erneuten Eingriff eine zusätzliche orale Schmerzmedikation (n=2; 4%), ein zusätzliches Beruhigungsmittel (n=6; 12%), oder eine Vollnarkose (n=5; 10%) präferierten. In Abbildung 26 wurden die Angaben der Patienten zur präferierten Analgosedierung dargestellt.

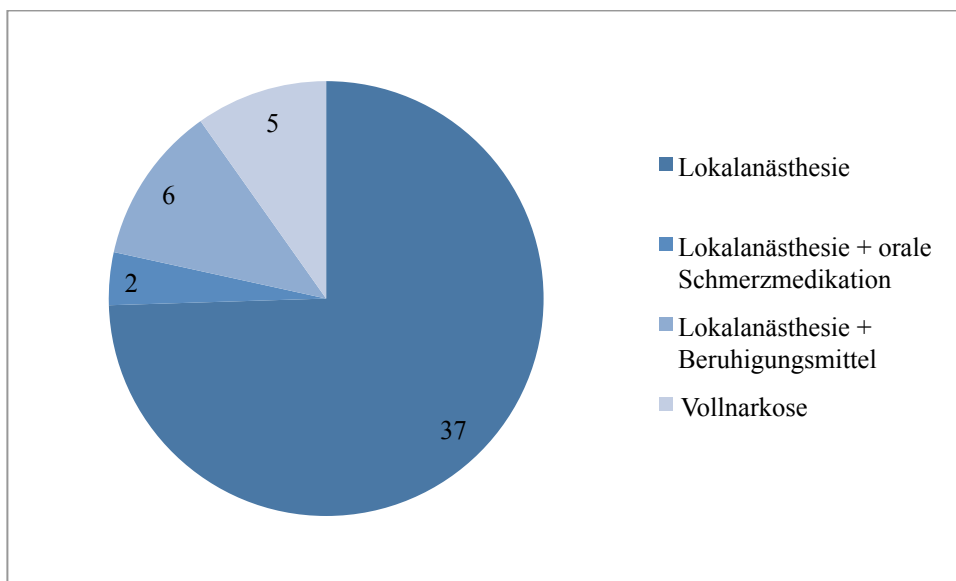


Abbildung 26: Präferierte Analgosedierung der Patienten (n=50).

4 Diskussion

Bereits in vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Goldmarkerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie bei extrakraniellen, atemverschieblichen Tumormanifestationen das genaue Tumor Tracking durch das Cyberknife Synchrony System ermöglicht (62-64, 95, 96). Mittels der implantierten Marker konnte der Tumor während der Behandlung exakt lokalisiert und trotz der Atemverschiebungen therapiert werden (16, 17).

In unserer Arbeit wurden die technischen Erfolgsraten und die Komplikationen der CT-Fluoroskopie gesteuerten Goldmarkerimplantationen am Institut für Klinische Radiologie der Universität München untersucht. Die bisherigen Studien zu diesem Thema umfassten eine geringere Fallzahl und nur in wenigen Fällen wurde von der Markerimplantation in Lungentumoren berichtet. Zudem wurde unseres Wissens bisher keine Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau durchgeführt.

In unserer Studie lag die technische Erfolgsrate, die als primär erfolgreiche Markerimplantation definiert war, im Falle aller erfassten Tumorlokalisationen bei 100%. Die Komplikationsrate bei 264 durchgeführten Interventionen in verschiedenen Lokalisationen lag bei 26,9%; hiervon handelte es sich in 6,1% der Fälle um Major Komplikationen, die stationär behandelt wurden und somit einen prolongierten Aufenthalt des Patienten im Krankenhaus bedingten (97). Minor Komplikationen, die keiner Behandlung bedurften, traten in 20,8% der Fälle auf. Bei 111 Implantationen in Lungentumoren traten in 14,4% der Fälle Major Komplikationen (Pneumothoraces, systemische Reaktion auf das Lokalanästhetikum) auf und in 48,6% der Fälle symptomlose Minor Komplikationen (geringe Einblutung, geringer Mantelpneumothorax). Die lokalisationspezifische Komplikationsrate bei 105 Implantationen in Lebertumoren lag bei 0,9%. Es lag keine Major Komplikation vor und eine Minor Komplikation (0,9%, symptomlose, selbstlimitierende Einblutung). Die klinischen Ergebnisse der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie wurden anhand eines selbst entwickelten Fragebogens ermittelt. Hierbei wurden die Schmerzen der Patienten während und nach der Intervention mittels der Visuellen Analogskala ermittelt. Außerdem wurden die

Patienten bezüglich ihres Wohl- oder Missempfindens bei Intervention und nach ihrer präferierten Art der Analgosedierung befragt. Die Patienten gaben entsprechend der Visuellen Analogskala einen Schmerz von durchschnittlich 2,4 während der Intervention an, was einem leichten Schmerzniveau entspricht. Zwei Stunden nach der Intervention lag das Schmerzniveau der Patienten durchschnittlich bei 0,9, dies entsprach einer Schmerzreduktion von 1,5 im Vergleich zur Intervention. 36 Patienten (72%) empfanden zu diesem Zeitpunkt keinen Schmerz. Der Eingriff wurde von den meisten Patienten als wenig unangenehm (n=25; 50%) oder nicht unangenehm (n=21; 42%) eingestuft. Die meisten Patienten gaben zudem an, mit der Lokalanästhesie zufrieden zu sein, wenige Patienten wünschten sich zukünftig zusätzlich eine orale Schmerzmedikation (n=2; 4%), Beruhigungsmittel (n=6; 12%) oder eine Vollnarkose (n=5; 10%). Diese Ergebnisse zeigen, dass die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation nicht nur technisch erfolgreich, sondern auch schmerzarm und zur Zufriedenheit der Patienten durchgeführt werden konnte.

Zum Zeitpunkt unserer Studie gab es keine weitere Studie, die sich mit dem Schmerzniveau der Patienten und der Patientenzufriedenheit bezüglich der CT gesteuerten Markerimplantation befasste, somit ließen sich keine Vergleiche mit anderen Publikationen vornehmen.

4.1 CT gesteuerte Markerimplantation

Die CT beziehungsweise CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation vor Cyberknife Therapie zeigte in unserer Studie und in anderen Studien einige Vorteile, die andere Methoden der Bildsteuerung wie die Sonografie, die Endosonografie, die Bronchoskopie und die MRT nicht haben. So war beispielsweise die genaue Lokalisation der Raumforderung im präinterventionellen Planungs-CT und in den Interventions-CT-Scans ein Vorteil, durch den die Interventionen an thorakalen und abdominellen Organen präzise und mit geringer Komplikationsrate durchgeführt werden konnten (62, 64, 95, 98). Außerdem konnten die CT gesteuerten Eingriffe in Lokalanästhesie durchgeführt werden und waren durch die kurze Akquisitionszeit mit einem geringen Zeitaufwand verbunden. Ein weiterer Vorteil bestand darin, dass die CT-Scans sehr gut mit präinterventionell durchgeführten PET-CT- und MRT-Untersuchungen korreliert werden konnten. Zudem wurden durch einen postinterventionellen Kontrollscan mögliche Komplikationen wie Pneumothoraces und Einblutungen festgestellt und bei Bedarf sofort therapiert. Nachteile der CT gesteuerten Interventionen waren die Strahlenbelastung des Patienten und des behandelnden Arztes, die Anwendung von jodhaltigem Kontrastmittel für die Planungs-CT-Scans und die Kostenintensität.

In der retrospektiven Studie von Sotiropoulou et al. (95) wurde die CT gesteuerte Goldmarkerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie in 114 Fällen ausgewertet. Goldmarker wurden unter anderem in 42 Lungen- und 26 Lebertumoren implantiert, wobei es in zwei Fällen zu einem Pneumothorax und in 3 Fällen zu einer perifokalen Lungenhämorrhagie kam. Dies entsprach der geringsten Pneumothorax-Rate, von der bisher für die CT gesteuerte Markerimplantation in Lungentumoren berichtet wurde. Die technische Erfolgsrate im Sinne einer erfolgreichen Markerimplantation lag in dieser Publikation bei 98,4% und war somit vergleichbar mit der Erfolgsrate unserer Studie (100%). Sotiropoulou et al. berichteten von einer postinterventionellen Goldmarker-Migration, die bei drei Patienten auftrat. In unserer Studie konnten wir im Zeitraum zwischen Markerimplantation und Radiochirurgie, der durchschnittlich zwei

Tage betrug, keine Markermigration feststellen. In diesem Zusammenhang wurde in der Studie von Sotiropoulou et al. empfohlen, sieben Tage postinterventionell bis zur Radiochirurgie abzuwarten, bis sich die Marker in einer stabilen Position befanden. Allerdings deuteten unsere Ergebnisse darauf hin, dass ein geringes Zeitintervall zwischen Intervention und Radiochirurgie ohne Migration bzw. mit einer geringeren Migrationsrate einherging, da die Marker bei allen Patienten während der Cyberknife Radiochirurgie zum Tracking des Tumors verwendet werden konnten. Als mögliche Gründe hierfür sahen wir die primär bessere Positionierung der Goldmarker im Tumor mit Distanz zum Gefäßsystem sowie das kürzere Zeitintervall zwischen Markerimplantation und radiochirurgischer Behandlung.

In der Studie von Brook et al. (62) wurden bei 188 Patienten Goldmarker in abdominellen Organen vor Cyberknife Radiochirurgie implantiert, wobei in 71 Fällen in derselben Intervention eine Biopsie vorgenommen wurde. Die Interventionen wurden sowohl CT-Fluoroskopie gesteuert als auch Ultraschall gesteuert durchgeführt. Die technische Erfolgsrate lag bei 99,5% und war somit ebenso vergleichbar mit der Erfolgsrate unserer Studie (100%). Die Komplikationsrate von 4,3% war niedriger als die Komplikationsrate des Gesamtkollektivs unserer Studie (inklusive pulmonaler Läsionen) mit 13,7%. Verglichen mit unserem Subkollektiv von Patienten mit Lebertumoren (0,9%) war die Komplikationsrate der Studie von Brook et al. geringfügig höher. Da in dieser Studie kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate zwischen der Markerimplantation allein und der kombinierten Markerimplantation und Biopsie festgestellt wurde, wurde die Durchführung der Biopsie und der Markerimplantation in derselben Intervention empfohlen, falls der Nachweis der Malignität beziehungsweise Tumorentität noch nicht erbracht wurde.

Kothary et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie über 139 CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantationen in pulmonale, pankreatische und hepatische Raumforderungen vor Cyberknife Radiochirurgie. Bei 25% der Patienten wurde zudem in derselben Intervention die Malignität bioptisch gesichert. Major Komplikationen wurden in 5% der Fälle festgestellt, Minor Komplikationen in 17,3% der Fälle. In Bezug auf pulmonale Raumforderungen lagen bei 16% der Patienten Major

Komplikationen (Pneumothorax mit erforderlicher Thoraxdrainage) und bei 48% der Patienten Minor Komplikationen (geringer Pneumothorax, pulmonale Hämorrhagie) vor. In unserer Studie lagen in Bezug auf pulmonale Interventionen ähnliche Ergebnisse vor (Major Komplikationen: 14,4%, Minor Komplikationen: 48,6%). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Durchführung durch einen erfahrenen interventionellen Radiologen bei rund 15% der Patienten mit Markerimplantationen in Lungenraumforderungen ein Pneumothorax auftritt, der einer Thoraxdrainage bedarf.

Yousefi et al. (98) berichteten in ihrer retrospektiven Studie über die Ergebnisse von Goldmarkerimplantationen in pulmonale Raumforderungen vor Cyberknife Radiochirurgie bei 48 Patienten. Ein Pneumothorax trat bei 33% der Patienten auf, pulmonale Hämorrhagien bei 19% der Patienten. Im Vergleich zu unserer Studie waren diese Komplikationsraten geringfügig höher, sie stimmen allerdings überein mit den Angaben anderer Publikationen, die von 2,4% bis 67% variierten (63, 64, 95). In dieser Publikation konnte keine erhöhte Pneumothorax-Rate in Bezug auf Alter, Geschlecht, Größe der Läsion oder Anzahl der implantierten Marker festgestellt werden.

In der Studie von Bhagat et al. (63) wurden die Ergebnisse der CT gesteuerten Markerimplantation in 32 pulmonale Raumforderungen bei 28 Patienten vor Radiochirurgie beschrieben. Bei 67% der Patienten wurde ein Pneumothorax festgestellt, bei 22% der Patienten musste eine Thoraxdrainage gelegt werden, was etwa einem Drittel der Patienten mit Pneumothorax entsprach. Diese Ergebnisse waren im Vergleich zu unseren und den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen mit einer Pneumothorax-Rate von 2,4% bis 33% (62, 95, 98) deutlich höher.

Bhagat et al. konnten zeigen, dass zum einen die Verwendung von Nadeln mit größerem Durchmesser mit einer höheren Pneumothorax-Rate einherging (82% bei Verwendung von 18-Gauge Nadeln vs. 40 % bei Verwendung von 19-Gauge Nadeln), zum anderen die Implantation in kleinere, nicht pleuraständige pulmonale Raumforderungen mit einer höheren Pneumothorax-Rate vergesellschaftet war. Diese Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen für die perkutane CT gesteuerte Biopsie überein (99-104) (siehe 4.2).

In der Studie von Patel et al. (96) wurde die CT gesteuerte Markerimplantation in Tumoren der Lunge, der Leber sowie in knöchernen, thorakalen, abdominalen und retroperitonealen Raumforderungen bei 89 Patienten beschrieben. In 21 Fällen handelte es sich um pulmonale Raumforderungen, hierbei kam es in 33% der Fälle zu Pneumothoraces und in 9% wurde zur Therapie des Pneumothorax eine Thoraxdrainage gelegt. Die Komplikationsraten waren somit gut vergleichbar mit unserer Studie und den bereits hier vorgestellten Studien.

Mallarajapatna et al. berichteten in ihrer Studie über die Markerimplantation in verschiedene thorakale und abdominale Tumoren (unter anderem in Lunge und Leber) bei 122 Patienten. Bei zwei Patienten war die Anlage einer Thoraxdrainage bei Pneumothorax notwendig, bei drei Patienten wurde bei emphysematöser Lunge vorsorglich ebenfalls eine Thoraxdrainage gelegt. Ein solches Vorgehen mit vorsorglicher Thoraxdrainagen-Anlage fanden wir in keiner anderen Publikation aus dem entsprechenden Themengebiet vor.

In der Studie von Hong et al. (105) wurde die perkutane Implantation von Spiralfeder-Markern aus Platin (Coils) mit der Implantation von linearen Markern aus Gold in pulmonale Tumoren verglichen. Die technische Erfolgsrate war bei Implantation von Coils signifikant höher (99,3%) als bei Implantation von linearen Markern (85,3%), die häufiger migrierten. Coils zeigten auch einen Vorteil in Bezug auf die Komplikationsrate mit einer Pneumothorax-Rate von 23% und der Notwendigkeit einer Therapie mittels Thoraxdrainage in 3% der Fälle, im Vergleich zu linearen Markern mit einer Pneumothorax-Rate von 54% und der notwendigen Thoraxdrainagen-Anlage in 29% der Fälle.

In dem Fallbericht von Hennessey et al. (106) wurde ein Fall von Markermigration mit asymptomatischer kardialer Embolisation beschrieben. Der Marker konnte mittels Katheter entfernt werden und somit blieb die Markermigration ohne Folgen für den Patienten.

Farkas et al. (107) berichteten in einem Fallbericht von einer intrakoronaren Markermigration, die zu einem hämodynamisch relevanten akuten Koronarsyndrom führte. Eine koronare Markermigration wurde weder in unserer Studie noch in den übrigen Studien zur CT gesteuerten Markerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie beobachtet. Somit stellte diese Komplikation eine Rarität dar, sollte allerdings bei der Durchführung der Intervention bedacht werden.

In den vorgestellten Veröffentlichungen sowie in unserer Studie ließen sich in wenigen Fällen Komplikationen der CT gesteuerten Markerimplantation eruieren.

Zusammengefasst handelte es sich in den meisten Fällen um Pneumothoraces, die in einigen Fällen eine Thoraxdrainage erforderten, seltener kam es zu Hämatothoraces, Hämoptysen oder zu Hämorrhagien. Eine postinterventionelle Markermigration, die eine Re-Intervention erforderte, wurde in der Studie von Sotiropoulou et al. (95) beschrieben. Ebenso wurde in der Studie von Hong et al. (105) von migrierten linearen Markern berichtet. Seltener Komplikationen sind in den Fallberichten von Hennessey et al. (106) und Farkas et al. (107) beschrieben. In Tabelle 14 werden die Publikationen zur CT gesteuerten Markerimplantation vor Radiochirurgie verglichen.

Tabelle 14: Vergleich der Publikationen zum Thema CT gesteuerte Tumormarkerimplantation

Studie	Patienten- zahl	Pulmonale Marker- implantation	Durch- messer der Nadel (Gauge)	Anzahl der Marker	Pneumo- thorax- rate (%)	Thorax- drainage (%)
Sotiropoulou et al. (95)	105	42	18	1-5	4,8	2,4
Kothary et al. (64)	132	44	19	3-5	45	16
Yousefi et al. (98)	48	48	18-20	2-6	33	12,5
Bhagat et al. (63)	28	28	18-19	1-7	67	22
Patel et al. (96)	89	64	19	1-4	33	9
Mallarajapatn a et al. (108)	122	25	18	>3	8	8
Hong et al. (105)	54	60	19	3-6	Coils: 33 Lineare Marker: 54	Coils: 3 Lineare Marker: 29

4.2 CT gesteuerte Biopsie

Studie	Patienten- zahl	Lungen- biopsien	Durchmesser der Nadel (Gauge)	Pneumo- thoraxrate (%)	Thorax- drainage (%)
Khan et al. (101)	133	133	18	17	2
Covey et al. (100)	443	453	★	23	7
Yeow et al. (103)	660	660	16-20	23	1
Saji et al. (102)	289	289	19	26	14
Hiraki et al. (104)	1033	1089	20	42	5
Steil et al. (109)	432	130	14-18	13	★
Heck et al. (110)	85	* CT: 42 CTF: 57	★	* CT: 38 CTF: 26	* CT: 10 CTF: 2
Kim et al. (70)	142	* CT: 70 CTF: 72	★	* CT: 31 CTF: 13	★

Tabelle 15: Vergleich der Publikationen zum Thema CT gesteuerte Lungenbiopsie (★= keine Aussage möglich; * CT gesteuert bzw. CT-Fluoroskopie gesteuert)

Die CT gesteuerte Biopsie wurde in den vorgestellten Publikationen als Stanzbiopsie mit Nadeln mit einem Durchmesser von mindestens 18 Gauge oder als Feinnadelbiopsie mit Nadeln mit einem kleineren Durchmesser als 18 Gauge durchgeführt (111, 112). Bei der Biopsie handelte es sich um die bildgesteuerte perkutane Platzierung einer Biopsie-Nadel in suspektes Gewebe, um Zellen für eine histologische Untersuchung und somit für die Diagnosefindung zu gewinnen (97). Diese Intervention war der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation aufgrund der verwendeten Nadeldurchmesser und des Ablaufs der Intervention sehr ähnlich, somit konnten Komplikationen und Faktoren, die diese beeinflussen, verglichen werden (95). Gupta et al. (97) berichteten in ihrer Publikation über allgemeine Komplikationen wie Blutung, Infektion, Perforation und Verletzung von Organen und andererseits über organ-

spezifische Komplikationen wie Pneumothorax nach Biopsie der Lunge oder Hämaturie nach Biopsie der Niere. Während ein Pneumothorax bei Biopsien der Lunge vergleichsweise häufig ist, war bei abdominalen Biopsien ein anderes Komplikationsspektrum zu erwarten.

Wu et al. (99) beschrieben in ihrer Übersicht anhand verschiedener Studien (100-103) Risikofaktoren, die einen Pneumothorax bei thorakalen Biopsien fördern. Hierzu wurden die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), keine ipsilaterale vorangegangene Operation, kleine Läsionen und ein langer Zugangsweg beziehungsweise tief liegende Läsionen gezählt. Zu den technischen Faktoren, die einen Pneumothorax begünstigen, wurden ferner Punktionen, bei denen die Pleura mehrmals passiert wurde und bei denen die Nadel in einem zur Pleura flachen Winkel eingebracht wurde, gezählt. In der Übersicht wurden Komplikationen wie pulmonale Hämorrhagien, Hämatothorax, Luftembolisation und Impfmastasen beschrieben.

In der Studie von Khan et al. (101) wurde die Häufigkeit von Pneumothoraces nach Lungenbiopsie mit 17% angegeben, wobei in 2% der Biopsien eine Thoraxdrainage gelegt werden musste. Zudem wurde beschrieben, dass bei einem intrapulmonalen Zugangsweg von mehr als 4 cm sowohl ein signifikant höheres Pneumothorax-Risiko als auch ein erhöhtes Risiko für pulmonale Hämorrhagien bestand.

Covey et al. (100) berichteten von einer Pneumothorax-Rate von 24% und einer notwendigen Thoraxdrainagen-Anlage in 6% der Fälle. Ein erhöhtes Risiko für Pneumothoraces wurde bei Patienten mit höherem Alter und bei Patienten mit kleinen Läsionen festgestellt.

Yeow et al. (103) beschrieben ähnliche Ergebnisse, in dieser Studie lagen postinterventionell bei 23% der Patienten mit Lungenbiopsien Pneumothoraces vor und bei 1% der Patienten war die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig.

Häufiger traten Pneumothoraces nach Biopsie der Lunge in der Studie von Saji et al. (102) auf (26,6%), in 14,2% der Fälle musste zudem eine Thoraxdrainage gelegt

werden. Als besonderen technischen Faktor für das Auftreten eines Pneumothorax wurde analog zu Wu et al. das flache Einbringen der Biopsie-Nadel beschrieben.

In der Studie von Hiraki et al. (104) lag die Häufigkeit der Pneumothoraces bei 42,3% der Lungenbiopsien. Zudem wurden folgende Risikofaktoren für das Auftreten eines Pneumothorax mit konsekutiver Thoraxdrainagen-Anlage identifiziert: Ein vorliegendes Emphysem und eine tief liegende Läsion.

Steil et al. (109) berichteten in ihrer Studie über die Ergebnisse der CT gesteuerten Biopsie von verschiedenen Organen bei 432 ambulanten Patienten. In 130 Fällen handelte es sich um intrathorakale Läsionen. Von diesen 130 Fällen trat in 13% der Fälle ein Pneumothorax und in zwei Fällen ein Hämatothorax auf.

Heck et al. (110) verglichen in ihrer Arbeit die CT-Fluoroskopie gesteuerte Lungenbiopsie mit der konventionellen CT gesteuerten Lungenbiopsie. In Bezug auf die Häufigkeit von Pneumothoraces konnte ein geringer Vorteil der CT-Fluoroskopie gegenüber der konventionellen Methode festgestellt werden (26% vs. 38%), der allerdings nicht signifikant war.

In der Studie von Kim et al. (70) wurde ebenfalls die CT-Fluoroskopie gesteuerte Lungenbiopsie mit der konventionellen CT gesteuerten Methode verglichen. Die Komplikationsrate war signifikant verschieden zugunsten der CT Fluoroskopie (13,4% vs. 31,4%, $p=0,012$).

In den vorgestellten Publikationen zur CT gesteuerten Lungenbiopsie (100-104, 109, 110) lag die Häufigkeit von Pneumothoraces bei 13%-42,3% und es war in 1%-14,2% der Fälle notwendig, eine Thoraxdrainage zu legen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit unseren Ergebnissen zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation, wobei in 30,6% der Fälle ein postinterventioneller Pneumothorax auftrat, der in 13,5% aller Fälle mittels Thoraxdrainage therapiert werden musste. In den Studien von Heck et al. (110) und Kim et al. (70) konnte gezeigt werden, dass das CT-Fluoroskopie gesteuerte Verfahren hierbei mit weniger Komplikationen einherging als die konventionelle CT

gesteuerte Methode. Mögliche Gründe hierfür waren die nahezu Echtzeit-Bildgebung durch die CT-Fluoroskopie und somit auch die geringere Verweildauer der Nadel im Patienten. Zudem konnte die Komplikationsrate der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation weiter vermindert werden, wenn Risikofaktoren wie COPD, Emphysem, kleine Läsionen, ein langer Zugangsweg und technische Risikofaktoren wie die mehrmalige Punktion der Pleura und das flache Einbringen der Biopsie-Nadel beachtet wurden (99-102, 104).

Die CT gesteuerte Biopsie der Leber wurde in den Publikationen von Li et al. (113) und Stattaus et al. (114) als komplikationsarme Intervention beschrieben, wobei lediglich in drei von 209 Interventionen ein kleines Hämatom auftrat (113) beziehungsweise in 4,3% der Fälle Blutungskomplikationen auftraten (114).

Chojniak et al. (115) berichteten in ihrer Studie über die CT gesteuerte Biopsie von 488 abdominellen oder retroperitonealen Läsionen. Hierbei kam es in nur zwei Fällen zu einer relevanten Blutung und in einem Fall zu einer Peritonitis. Diese Ergebnisse und die Beobachtungen in unserer Studie bezüglich der Komplikationen bei der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation in die Leber oder in andere abdominelle Organe waren gut vergleichbar. In unserer Studie wurde bei 109 Implantationen in die Leber lediglich ein symptomloses postinterventionelles Kapselhämatom der Leber festgestellt, welches keiner Therapie bedurfte. Bei Markerimplantation in andere abdominelle Organe wurde keine weitere Komplikation festgestellt. Somit stellten sowohl die CT gesteuerte Biopsie als auch die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation in abdominelle Organe eine sichere und effiziente Methode dar (113-115).

4.3 Ultraschall gesteuerte Markerimplantation

Die Ultraschall gesteuerte Markerimplantation in intraperitoneale oder pelvine Tumoren erfolgte in den hier vorgestellten Studien meist perkutan vor Cyberknife Radiochirurgie, allerdings konnte bei einigen intraabdominellen Tumoren auch ein endosonografisch gesteuertes Verfahren angewandt werden. Die Sonografie stellte eine gute Alternative zur CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation dar. Ein Vorteil der Ultraschall gesteuerten Intervention lag in der fehlenden Strahlenbelastung. Hingegen bot die Sonografie bei tief liegenden Tumoren oder bei pulmonaler Lokalisation des Tumors in der Regel keine ausreichende Bildqualität, weshalb diese Interventionen üblicherweise unter CT-Fluoroskopie oder bronchoskopisch gesteuert erfolgten (56, 57, 116).

Kim et al. (117) berichteten in ihrer Studie über die transabdominelle Ultraschall gesteuerte Markerimplantation in Lymphknoten, die Leber oder das Pankreas bei 63 Patienten, die in den meisten Fällen (97%) technisch erfolgreich durchgeführt werden konnte. Bei sechs Patienten erfolgte aufgrund einer Markermigration oder aufgrund einer fehlenden Darstellbarkeit der Marker eine erneute Intervention. Im Vergleich zur technischen Erfolgsrate der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation, die in unserer Studie 100 % und in der Studie von Brook et al. (62) 99,5% betrug, entsprach dies einer höheren Re-Interventionsrate.

Brook et al. verglichen in ihrer Studie unter anderem die Ultraschall gesteuerte und die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation und konnten zeigen, dass die Komplikationsrate bei Ultraschall gesteuerter Implantation geringer ausfiel. Die Markermigration trat allerdings bei einer Implantation in die Leber, die Niere, das Pankreas, im übrigen Abdomen oder pelvin bei beiden Modalitäten gleich häufig auf.

Als weitere Möglichkeit der bildgebenden Steuerung bei Markerimplantation vor Cyberknife Radiotherapie in abdominelle oder mediastinale Raumforderungen kam die Endosonografie in Frage (58-60, 118, 119). Pishvaian et al. (60) berichteten über die technisch erfolgreiche Markerimplantation bei 84,6% ihrer Patienten, die sich der

endosonografisch gesteuerten Markerimplantation, unter anderem in das Pankreas und das Mediastinum, unterzogen. Als einzige Komplikation wurde hier eine Infektion im postinterventionellen 30-Tages-Intervall genannt.

Sowohl Park et al. (59) als auch Khashab et al. (58) berichteten über die endosonografisch gesteuerte Markerimplantation in Pankreastumoren, wobei Park et al. eine technische Erfolgsrate von 94% angaben, Khashab et al. beobachteten in Ihrer Studie keinerlei Komplikationen. Die Komplikationsrate der endosonografisch gesteuerten Markerimplantation vor Cyberknife Radiotherapie war also ebenfalls sehr gering und die technische Erfolgsrate hoch. Die Ergebnisse waren somit gut vergleichbar mit der technischen Erfolgsrate der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation, welche in unserer Studie 100% und in der Studie von Brook et al. 99,5% betrugen (62).

4.4 Bronchoskopisch gesteuerte Markerimplantation

Die bronchoskopisch gesteuerte Markerimplantation in Tumoren der Lunge stellte eine Alternative zur perkutanen CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation in Lungentumoren dar. Hierbei wurden verschiedene bildgebende Methoden angewandt, die Implantation erfolgte mittels:

- flexiblem Endoskop (120)
- flexiblem Endoskop in Verbindung mit der virtuellen Bronchoskopie (121)
- Bronchoskopie mit elektromagnetischer Navigation (54, 55)
- endobronchialen Ultraschall (56)

Harada et al. (120) berichteten über die bronchoskopisch gesteuerte Implantation von Markern mittels flexiblem Bronchoskop bei 20 Lungentumoren. Die technische Erfolgsrate lag insgesamt bei 65%, wobei beachtlich war, dass in Fällen mit zentralem Lungentumor keiner der Marker implantiert werden konnte, da diese migrierten. Bei peripheren Tumoren konnte der Marker in 88% der Fälle erfolgreich implantiert werden. Es traten keine Komplikationen auf.

In der Studie von Imura et al. (121) wurden bei 57 Patienten Marker in periphere Läsionen mittels flexiblem Endoskop und virtueller Bronchoskopie implantiert. 76% der Marker konnten erfolgreich implantiert und für die Radiotherapie verwendet werden. Die restlichen Marker migrierten und wurden von den Patienten ausgehustet oder verschluckt. In einem Fall wurde ein postinterventioneller Pneumothorax festgestellt, welcher allerdings keiner Therapie bedurfte.

Anantham et al. (55) beschrieben in ihrer Studie die Implantation der Marker in periphere Lungentumoren mittels Bronchoskopie und elektromagnetischer Navigation. Die technische Erfolgsrate lag bei 89%. Komplikationen traten in Form einer exazerbierten COPD bzw. eines selbst-limitierenden, postinterventionellen Fiebers auf.

Schroeder et al. (54) berichteten in Ihrer Studie ebenso von der Markerimplantation unter bronchoskopischer Bildgebung und elektromagnetischer Navigation. Die technische Erfolgsrate bei Anwendung von linearen Markern, die auch in den vorangehend beschriebenen Studien verwendet wurden, lag bei 47%. Mit der Anwendung von Spiralfeder-Markern (sogenannten Coil-spring Fiducials) konnte eine technische Erfolgsrate von 99% erreicht werden. Die Pneumothorax-Rate lag bei 5,8%.

Hong et al. (105) berichteten in ihrer Studie ebenfalls von der Anwendung von Coils und verglichen diese mit dem Einsatz von linearen Markern, allerdings mittels CT gesteuerter perkutaner Implantation. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die technische Erfolgsrate bei Anwendung von Coils deutlich höher war als bei Anwendung von linearen Markern (99,3% versus 85,3%).

Harley et al. (56) beschrieben in Ihrer Studie die Markerimplantation mittels endobronchialen Ultraschall und bei peripheren Läsionen zusätzlich mittels Navigations-Bronchoskopie. In 30 Fällen konnten die Marker komplikationslos implantiert werden. In 13 Fällen migrierten die Marker, wodurch die nachfolgende Radiotherapie jedoch nicht beeinträchtigt wurde.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die bronchoskopisch gesteuerte Markerimplantation mit einer Pneumothorax-Rate von 0% bis 5,8% (54, 120, 121) bei peripheren Lungentumoren eine komplikationsarme Alternative zur CT-gesteuerten Markerimplantation darstellte. Bei dieser Methode traten in den vorgestellten Publikationen Pneumothorax-Raten von 4,8% bis 67% (63, 64, 95, 98) auf und in unserer Studie von 30,6%, wobei die Komplikationen meist symptomlos blieben. Einen Nachteil der bronchoskopisch gesteuerten Markerimplantation stellte die geringere technische Erfolgsrate mit 65% bis 99% (54, 55, 120, 121) dar, die bei der CT-gesteuerten Markerimplantation 98,4% bis 99,5% (62, 95) und in unserer Studie 100% betrug. Mögliche Gründe hierfür sind die komplexere Anatomie des Bronchialsystems, die Nähe zu größeren Gefäßen und die weniger gute Fixierbarkeit der Marker im Gewebe.

4.5 Intraoperative Markerimplantation

Die intraoperative Markerimplantation wurde in der Studie von Pop et al. (61) in vier Fällen mit Lungentumoren beschrieben. Die Markerimplantation erfolgte vorsorglich in Fällen, bei denen eine limitierte chirurgische Resektion durchgeführt wurde und bei denen das Risiko eines lokalen Rezidivs bestand. In diesen Fällen wurden während der chirurgischen Resektion Marker nahe der Resektionsränder beziehungsweise nahe der Anastomose der Bronchusenden eingesetzt. In zwei dieser Fälle mit einem späteren lokalen Rezidiv konnten die perioperativ eingesetzten Marker zur Cyberknife Radiochirurgie genutzt werden. Die Marker konnten in allen Fällen erfolgreich eingesetzt werden und eine Migration der implantierten Marker wurde in keinem der Fälle festgestellt. Somit stellte die perioperative Markerimplantation eine präzise Methode zur Implantation von Markern in Lungentumoren dar. Bei einer sehr kleinen Fallzahl sind diese Ergebnisse vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie der CT-Fluoroskopie gesteuerten Markerimplantation mit einem technischen Erfolg von 100%. Da die Marker prophylaktisch implantiert wurden und nachfolgend nur in der Hälfte der Fälle zur Anwendung kamen, blieb die Effektivität dieser Methode fraglich (61).

4.6 Limitationen der Studie und Ausblick

Eine Limitation unserer Studie lag im retrospektiven Studiendesign, wobei wir bei der Datenerhebung im Wesentlichen auf die CT-Bilder, gegebenenfalls auf Kontroll-Röntgenaufnahmen im Falle eines Pneumothorax, auf die Patientenakten und auf Arztbriefe angewiesen waren. Weiterhin stellte das monozentrische Studiendesign eine Limitation dar; in Zukunft könnten die Ergebnisse anderer Kliniken, die dieselbe Intervention durchführen, einbezogen werden. Zudem könnte die effektive Strahlenbelastung der Patienten und des interventionellen Radiologen durch den Einsatz der Computertomographie zur bildgebenden Steuerung berechnet werden. Ein weiterer interessanter Aspekt wäre der Vergleich der bildgebenden Modalitäten wie der Computertomographie, der Sonographie und der Bronchoskopie bei Goldmarkerimplantation hinsichtlich der technischen Erfolgsraten, der Komplikationsraten, der Kosteneffektivität und der Interventionsdauer.

Eine Limitation unserer klinischen Evaluation ergab sich ferner aus der Befragung der Patienten zum Zeitpunkt der Markerimplantation, die in einer zukünftigen Studie ausgedehnt werden könnte auf eine Befragung vor Intervention, unmittelbar nach Intervention und einige Stunden nach Intervention. Somit könnten vorbestehende Schmerzen und das allgemeine Wohlbefinden des Patienten gemessen werden und die Veränderung durch die Intervention. Um eine bessere Vergleichbarkeit unserer Studie mit anderen Studien zu erlangen, hätte ein standardisierter Fragebogen angewandt werden können, der sich auf die Schmerzen und die Lebensqualität der Tumorpatienten bezieht. Zukünftig könnten der WHO Quality of life-100 Fragebogen als auch die kürzere Fassung WHO Quality of life-BREF Fragebogen ein geeignetes Instrument zur Erfassung des allgemeinen subjektiven Wohlbefindens der Patienten darstellen (122, 123). Zudem könnte der MOS SF 36 Fragebogen (Medical Outcomes Short-Form 36) zur Messung der Lebensqualität herangezogen werden (124, 125). Um die Schmerzen der Patienten zu erfassen, die einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, wäre zudem der BPI (Brief Pain Inventory) Fragebogen geeignet (126, 127). Diese Fragebögen wurden in unserer Erhebung

nicht angewandt, da der Fragebogen gezielt auf die für das Europäische Cyberknife Zentrum München relevanten Themen angepasst wurde, aus Gründen der Zeitersparnis und da der Hauptfokus unserer Studie auf der retrospektiven Auswertung von technischem Erfolg und Komplikationen lag.

In Zusammenschau unserer Studie und der diskutierten Publikationen ließen sich einige Punkte herausstellen, die einen positiven Effekt auf die Ergebnisse der Markerimplantation vor Cyberknife haben können:

- Zur Minimierung des Risikos eines Pneumothorax bei Markerimplantation in Lungentumoren sollten folgende Risikofaktoren beachtet werden: COPD, Emphysem, kleine und tief liegende Läsion, ein langer Zugangsweg und die mehrmalige Pleurapunktion und sowie das flache Einbringen der Nadel durch die Pleura.
- Zur Maximierung der Effizienz und Minimierung der Strahlenbelastung sollten bei Tumorpatienten mit möglicher nachfolgender Cyberknife Therapie die Biopsie und die Markerimplantation in derselben Sitzung erfolgen.
- Zur Minimierung der Strahlenbelastung sollte die Sonographie gesteuerte Implantation in oberflächliche Lokalisationen und die Endosonographie gesteuerte Implantation bei gastrointestinalen Tumoren in Erwägung gezogen werden.
- Zur Minimierung des Pneumothorax-Risikos bei dennoch hoher technischer Erfolgsrate kommt als Alternative zur CT-Fluoroskopie die bronchoskopisch gesteuerte Markerimplantation z.B. von Spiralfedern (Coils) in Lungentumoren in Frage.
- Zur Maximierung der Patientenzufriedenheit und Minimierung der Schmerzen während der Intervention kann eine zusätzliche Schmerzmedikation hilfreich sein.

Die aufgeführten Punkte könnten helfen, die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation weiter zu verbessern, die ohnehin mit einer sehr hohen technischen Erfolgsrate und einer geringen Komplikationsrate durchgeführt werden konnte. Auch

könnte somit das Wohlbefinden und die Zufriedenheit der Tumorkranken positiv beeinflusst werden.

5 Zusammenfassung

Die Cyberknife Radiochirurgie ist eine lokal ablativ Behandlungsmethode für maligne Tumoren in verschiedensten anatomischen Lokalisationen. Die Implantation von Goldmarkern ist in den Fällen mit atemverschieblichen Tumoren für die Planung und Durchführung der Cyberknife Therapie mittels des Synchrony Tracking Systems notwendig. Wesentliche Endpunkte unserer Studie waren das technische Outcome, Komplikationen und die klinischen Ergebnisse der CT-Fluoroskopie gesteuerten, perkutanen Markerimplantation vor Cyberknife Radiochirurgie. Die retrospektive Analyse schloss 201 konsekutive Patienten mit 264 Tumormanifestationen ein, die sich der Markerimplantation an unserem Institut zwischen März 2006 und Februar 2012 unterzogen. Die prospektive Patientenbefragung umfasste 50 konsekutive Patienten, die sich zwischen September 2011 und Januar 2013 zur Behandlung vorstellten.

Die retrospektive Auswertung umfasste die Markerimplantation in 111 Lungentumoren (42,1%), 105 Lebertumoren (39,8%), 22 Knochentumoren (8,3%), 18 Lymphknoten (6,8%), 6 Pankreastumoren (2,3%), und jeweils eine Metastase in der Milz und der Nebenniere (jeweils 0,4%).

Die CT-Fluoroskopie gesteuerte Markerimplantation konnte mit einer hohen technischen Erfolgsrate (100%) durchgeführt werden, wobei in 55 Fällen (20,8%) selbstlimitierende Minor Komplikationen (geringer Pneumothorax, Hämorrhagie, Hämoptysen) und in 16 Fällen (6,1%) Major Komplikationen (Pneumothorax, systemische Reaktion auf das Lokalanästhetikum) mit prolongiertem Krankenhausaufenthalt auftraten. Die prospektiv begleitend durchgeführte Patientenbefragung zeigte durchschnittlich ein leichtes Schmerzempfinden der Patienten während der Intervention (entsprechend einem VAS-Score von 2,4), das innerhalb zwei Stunden nach Intervention deutlich abnahm (auf einen VAS-Score von 0,9).

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die CT-Fluoroskopie gesteuerte, perkutane Markerimplantation unter Lokalanästhesie in verschiedensten anatomischen Lokalisationen mit einer sehr hohen technischen Erfolgsrate und einer geringen Komplikationsrate durchgeführt werden konnte. Bei Lungentumoren kam es gelegentlich zu Pneumothoraces, die in den meisten Fällen selbstlimitierend waren und

5 Zusammenfassung

nur in wenigen Fällen mittels Thoraxdrainage therapiert werden mussten.

6 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2011. 7. Köln: Herold, Gerd; 2010. p. 386-8;549.
2. Hoffmann RT, Jakobs TF, Muacevic A, Trumm C, Helmberger TK, Reiser MF. Interventional oncology for lung tumors. *Der Radiologe*. 2007;47(12):1109-16.
3. Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. 10: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2010. p. 105-7;245.
4. Peiffert D, Baumann AS, Marchesi V. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer by robotic stereotactic radiation (Cyberknife (R)). *Journal of visceral surgery*. 2014;151 Suppl 1:S45-9.
5. Schulz C. [Lung cancer screening and management of small pulmonary nodules]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2015;140(5):317-22.
6. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. *American journal of public health*. 2013;103(3):443-7.
7. Stat bite: Causes of lung cancer in nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(10):664.
8. Inoue M, Sawabata N, Okumura M. Surgical intervention for small-cell lung cancer: what is the surgical role? *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;60(7):401-5.
9. Puglisi M, Dolly S, Faria A, Myerson JS, Popat S, O'Brien ME. Treatment options for small cell lung cancer - do we have more choice? *British journal of cancer*. 2010;102(4):629-38.
10. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):706-14.
11. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2009;15(1):4-9.
12. Hennon MW, Yendamuri S. Advances in lung cancer surgery. *Journal of carcinogenesis*. 2012;11:21.
13. Larsen JE, Cascone T, Gerber DE, Heymach JV, Minna JD. Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents. *Cancer journal*. 2011;17(6):512-27.
14. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer research*. 2006;26(1B):671-80.
15. Hara W, Soltys SG, Gibbs IC. CyberKnife robotic radiosurgery system for tumor treatment. *Expert review of anticancer therapy*. 2007;7(11):1507-15.
16. Muacevic A, Drexler C, Wowra B, Schweikard A, Schlaefer A, Hoffmann RT, et al. Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for single-session lung radiosurgery using robotic image-guided real-time respiratory tumor tracking. *Technology in cancer research & treatment*. 2007;6(4):321-8.
17. Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy MJ, Adler JR. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Computer aided surgery :*

- official journal of the International Society for Computer Aided Surgery. 2000;5(4):263-77.
18. Brown WT, Wu X, Amendola B, Perman M, Han H, Fayad F, et al. Treatment of early non-small cell lung cancer, stage IA, by image-guided robotic stereotactic radioablation--CyberKnife. *Cancer journal*. 2007;13(2):87-94.
 19. Gibbs IC, Loo BW, Jr. CyberKnife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technology in cancer research & treatment*. 2010;9(6):589-96.
 20. Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF. [Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy]. *Der Radiologe*. 2008;48(9):839-49.
 21. Helmberger T, Dogan S, Straub G, Schrader A, Jungst C, Reiser M, et al. Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion*. 2007;75(2-3):104-12.
 22. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262(1):43-58.
 23. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):698-711.
 24. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
 25. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30.
 26. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2014;4(Suppl 3):S80-9.
 27. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
 28. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digestive surgery*. 1999;16(6):459-67.
 29. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(44):6398-408.
 30. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
 31. Rempp H, Boss A, Helmberger T, Pereira P. The current role of minimally invasive therapies in the management of liver tumors. *Abdominal imaging*. 2011;36(6):635-47.
 32. Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, Kufeld M, Rentsch M, Muacevic A. Radiosurgery of liver tumors: value of robotic radiosurgical device to treat liver tumors. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(11):2877-83.
 33. Lencioni R, Crocetti L. Image-guided ablation for hepatocellular carcinoma. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2013;190:181-94.
 34. Crocetti L, Della Pina C, Cioni D, Lencioni R. Peri-intraprocedural imaging: US, CT, and MRI. *Abdominal imaging*. 2011;36(6):648-60.
 35. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, Hoffmann RT, Heinemann V, Rentsch M, et

- al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic radiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta oncologica*. 2013;52(5):971-7.
36. Pinter M, Huckle F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology*. 2012;263(2):590-9.
37. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler K, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007;179(11):1113-26.
38. Duan H, Hoffmann M. [Selective internal radiotherapy (SIRT) of liver tumors]. *Der Radiologe*. 2015;55(1):48-52.
39. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, Charpentier KP, Beland MD, Iannuccilli JD, et al. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *European journal of radiology*. 2015;84(6):1083-90.
40. Simpson D, Keating GM. Sorafenib: in hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2008;68(2):251-8.
41. Deng GL, Zeng S, Shen H. Chemotherapy and target therapy for hepatocellular carcinoma: New advances and challenges. *World journal of hepatology*. 2015;7(5):787-98.
42. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, Booth B, Chattopadhyay S, Sridhara R, et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2009;14(1):95-100.
43. Maithel SK, Gamblin TC, Kamel I, Corona-Villalobos CP, Thomas M, Pawlik TM. Multidisciplinary approaches to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2013;119(22):3929-42.
44. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *Journal of carcinogenesis*. 2015;14:1.
45. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2014;5(5):374-87.
46. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC. CyberKnife radiosurgery for brain metastases. *Progress in neurological surgery*. 2012;25:201-9.
47. Dieterich S, Gibbs IC. The CyberKnife in clinical use: current roles, future expectations. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2011;43:181-94.
48. Nair VJ, Szanto J, Vandervoort E, Cagiannos I, Breau R, Malone C, et al. CyberKnife for inoperable renal tumors: Canadian pioneering experience. *The Canadian journal of urology*. 2013;20(5):6944-9.
49. Nuytens JJ, van de Pol M. The CyberKnife radiosurgery system for lung cancer. *Expert review of medical devices*. 2012;9(5):465-75.
50. James J, Swanson C, Lynch B, Wang B, Dunlap NE. Quantification of planning target volume margin when using a robotic radiosurgery system to treat lung tumors with spine tracking. *Practical radiation oncology*. 2014.
51. Bibault JE, Prevost B, Dansin E, Mirabel X, Lacornerie T, Lartigau E. Image-guided robotic stereotactic radiation therapy with fiducial-free tumor tracking for lung cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2012;7:102.
52. Chan M, Kwong DL, Lee VW, Leung RW, Wong MY, Blanck O. Feasibility study of robotic hypofractionated lung radiotherapy by individualized internal target volume and XSight Spine Tracking: A preliminary dosimetric evaluation. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11(1):150-7.

53. Smith V, Chuang CF. The Cyberknife: practical experience with treatment planning and delivery. *Frontiers of radiation therapy and oncology*. 2007;40:143-61.
54. Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;140(5):1137-42.
55. Anantham D, Feller-Kopman D, Shanmugham LN, Berman SM, DeCamp MM, Gangadharan SP, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fiducial placement for robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors: a feasibility study. *Chest*. 2007;132(3):930-5.
56. Harley DP, Krinsky WS, Sarkar S, Highfield D, Aygun C, Gurses B. Fiducial marker placement using endobronchial ultrasound and navigational bronchoscopy for stereotactic radiosurgery: an alternative strategy. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(2):368-73; discussion 73-4.
57. Linden PA. Use of navigation bronchoscopy for biopsy and endobronchial fiducial placement. *Innovations*. 2011;6(4):271-5.
58. Khashab MA, Kim KJ, Tryggestad EJ, Wild AT, Roland T, Singh VK, et al. Comparative analysis of traditional and coiled fiducials implanted during EUS for pancreatic cancer patients receiving stereotactic body radiation therapy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(5):962-71.
59. Park WG, Yan BM, Schellenberg D, Kim J, Chang DT, Koong A, et al. EUS-guided gold fiducial insertion for image-guided radiation therapy of pancreatic cancer: 50 successful cases without fluoroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(3):513-8.
60. Pishvaian AC, Collins B, Gagnon G, Ahlawat S, Haddad NG. EUS-guided fiducial placement for CyberKnife radiotherapy of mediastinal and abdominal malignancies. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;64(3):412-7.
61. Pop D, Venissac N, Bondiau PY, Mouroux J. Peroperative fiducial placement for postoperative stereotactic Cyberknife radiosurgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;10(6):1034-6.
62. Brook OR, Gourtsoyianni S, Mendiratta-Lala M, Mahadevan A, Siewert B, Sheiman RR. Safety profile and technical success of imaging-guided percutaneous fiducial seed placement with and without core biopsy in the abdomen and pelvis. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(2):466-70.
63. Bhagat N, Fidelman N, Durack JC, Collins J, Gordon RL, LaBerge JM, et al. Complications associated with the percutaneous insertion of fiducial markers in the thorax. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(6):1186-91.
64. Kothary N, Heit JJ, Louie JD, Kuo WT, Loo BW, Jr., Koong A, et al. Safety and efficacy of percutaneous fiducial marker implantation for image-guided radiation therapy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2009;20(2):235-9.
65. Wimmer B, Wenz W. CT-guided interventions. Present and future aspects. *Acta radiologica Supplementum*. 1991;377:46-9.
66. Murphy FB, Bernardino ME. Interventional computed tomography. Current problems in diagnostic radiology. 1988;17(4):121-54.
67. Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010;21(7):969-75.
68. Katada K, Anno H, Takeshita G, Ogura Y, Koga S, Ida Y, et al. [Development of real-time CT fluoroscopy]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi Nippon acta*

radiologica. 1994;54(12):1172-4.

69. Katada K, Kato R, Anno H, Ogura Y, Koga S, Ida Y, et al. Guidance with real-time CT fluoroscopy: early clinical experience. *Radiology*. 1996;200(3):851-6.

70. Kim GR, Hur J, Lee SM, Lee HJ, Hong YJ, Nam JE, et al. CT fluoroscopy-guided lung biopsy versus conventional CT-guided lung biopsy: a prospective controlled study to assess radiation doses and diagnostic performance. *European radiology*. 2011;21(2):232-9.

71. Mehendiratta V, McCarty BC, Gomez L, Graviss EA, Musher DM. Computerized tomography (CT)-guided aspiration of abscesses: outcome of therapy at a tertiary care hospital. *The Journal of infection*. 2007;54(2):122-8.

72. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, Nawfel RD, Zou KH, Judy PF. CT fluoroscopy-guided abdominal interventions: techniques, results, and radiation exposure. *Radiology*. 1999;212(3):673-81.

73. Carlson SK, Bender CE, Classic KL, Zink FE, Quam JP, Ward EM, et al. Benefits and safety of CT fluoroscopy in interventional radiologic procedures. *Radiology*. 2001;219(2):515-20.

74. Paulson EK, Sheafor DH, Enterline DS, McAdams HP, Yoshizumi TT. CT fluoroscopy--guided interventional procedures: techniques and radiation dose to radiologists. *Radiology*. 2001;220(1):161-7.

75. Spelsberg FW, Hoffmann RT, Lang RA, Winter H, Weidenhagen R, Reiser M, et al. CT fluoroscopy guided percutaneous gastrostomy or jejunostomy without (CT-PG/PJ) or with simultaneous endoscopy (CT-PEG/PEJ) in otherwise untreatable patients. *Surgical endoscopy*. 2013;27(4):1186-95.

76. Trumm CG, Jakobs TF, Stahl R, Sandner TA, Paprottka PM, Reiser MF, et al. CT fluoroscopy-guided vertebral augmentation with a radiofrequency-induced, high-viscosity bone cement (StabiliT((R))): technical results and polymethylmethacrylate leakages in 25 patients. *Skeletal radiology*. 2013;42(1):113-20.

77. Chintapalli KN, Montgomery RS, Hatab M, Katabathina VS, Guiy K. Radiation dose management: part 1, minimizing radiation dose in CT-guided procedures. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(4):W347-51.

78. Sarti M, Brehmer WP, Gay SB. Low-dose techniques in CT-guided interventions. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2012;32(4):1109-19; discussion 19-20.

79. Prosch H, Stadler A, Schilling M, Burklin S, Eisenhuber E, Schober E, et al. CT fluoroscopy-guided vs. multislice CT biopsy mode-guided lung biopsies: accuracy, complications and radiation dose. *European journal of radiology*. 2012;81(5):1029-33.

80. Kloeckner R, dos Santos DP, Schneider J, Kara L, Dueber C, Pitton MB. Radiation exposure in CT-guided interventions. *European journal of radiology*. 2013;82(12):2253-7.

81. Kato R, Katada K, Anno H, Suzuki S, Ida Y, Koga S. Radiation dosimetry at CT fluoroscopy: physician's hand dose and development of needle holders. *Radiology*. 1996;201(2):576-8.

82. Stoeckelhuber BM, Leibecke T, Schulz E, Melchert UH, Bergmann-Koester CU, Helmberger T, et al. Radiation dose to the radiologist's hand during continuous CT fluoroscopy-guided interventions. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2005;28(5):589-94.

83. Hohl C, Suess C, Wildberger JE, Honnef D, Das M, Muhlenbruch G, et al. Dose reduction during CT fluoroscopy: phantom study of angular beam modulation.

- Radiology. 2008;246(2):519-25.
84. Parker DL. Optimal short scan convolution reconstruction for fanbeam CT. Medical physics. 1982;9(2):254-7.
85. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. Thorax. 2003;58(11):920-36.
86. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. Gut. 1999;45 Suppl 4:IV1-IV11.
87. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49(3):1017-44.
88. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. Acta chirurgica Scandinavica. 1951;102(4):316-9.
89. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1983;46(9):797-803.
90. Stieber VW, Bourland JD, Tome WA, Mehta MP. Gentlemen (and ladies), choose your weapons: Gamma knife vs. linear accelerator radiosurgery. Technology in cancer research & treatment. 2003;2(2):79-86.
91. Schweikard A, Shiomi H, Adler J. Respiration tracking in radiosurgery. Medical physics. 2004;31(10):2738-41.
92. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of clinical nursing. 2005;14(7):798-804.
93. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. Journal of pain and symptom management. 2011;41(6):1073-93.
94. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974;2(7889):1127-31.
95. Sotiropoulou E, Stathochristopoulou I, Stathopoulos K, Verigos K, Salvaras N, Thanos L. CT-guided fiducial placement for cyberknife stereotactic radiosurgery: an initial experience. Cardiovascular and interventional radiology. 2010;33(3):586-9.
96. Patel A, Khalsa B, Lord B, Sandrasegaran K, Lall C. Planting the seeds of success: CT-guided gold seed fiducial marker placement to guide robotic radiosurgery. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2013;57(2):207-11.
97. Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2010;21(7):969-75.
98. Yousefi S, Collins BT, Reichner CA, Anderson ED, Jamis-Dow C, Gagnon G, et al. Complications of thoracic computed tomography-guided fiducial placement for the purpose of stereotactic body radiation therapy. Clinical lung cancer. 2007;8(4):252-6.
99. Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. AJR American journal of roentgenology. 2011;196(6):W678-82.
100. Covey AM, Gandhi R, Brody LA, Getrajdman G, Thaler HT, Brown KT. Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2004;15(5):479-83.
101. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, Maataoui A, Gurung J, Wagner TO, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. European radiology. 2008;18(7):1356-63.

102. Saji H, Nakamura H, Tsuchida T, Tsuboi M, Kawate N, Konaka C, et al. The incidence and the risk of pneumothorax and chest tube placement after percutaneous CT-guided lung biopsy: the angle of the needle trajectory is a novel predictor. *Chest*. 2002;121(5):1521-6.
103. Yeow KM, Su IH, Pan KT, Tsay PK, Lui KW, Cheung YC, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest*. 2004;126(3):748-54.
104. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Shibamoto K, Inoue D, Matsui Y, et al. Incidence of and risk factors for pneumothorax and chest tube placement after CT fluoroscopy-guided percutaneous lung biopsy: retrospective analysis of the procedures conducted over a 9-year period. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(3):809-14.
105. Hong JC, Yu Y, Rao AK, Dieterich S, Maxim PG, Le QT, et al. High retention and safety of percutaneously implanted endovascular embolization coils as fiducial markers for image-guided stereotactic ablative radiotherapy of pulmonary tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(1):85-90.
106. Hennessey H, Valenti D, Cabrera T, Panet-Raymond V, Roberge D. Cardiac embolization of an implanted fiducial marker for hepatic stereotactic body radiotherapy: a case report. *Journal of medical case reports*. 2009;3:140.
107. Farkas EA, Stoeckel DA, Nassif AS, Lim MJ, Naunheim KS. Intracoronary fiducial embolization after percutaneous placement for stereotactic radiosurgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;93(5):1715-7.
108. Mallarajapatna GJ, Susheela SP, Kallur KG, Ramanna NK, Ramachandra PG, Sudhakar, et al. Technical note: Image guided internal fiducial placement for stereotactic radiosurgery (CyberKnife). *The Indian journal of radiology & imaging*. 2011;21(1):3-5.
109. Steil S, Zerwas S, Moos G, Bittinger F, Hansen T, Mergenthaler U, et al. CT-guided percutaneous core needle biopsy in oncology outpatients: sensitivity, specificity, complications. *Onkologie*. 2009;32(5):254-8.
110. Heck SL, Blom P, Berstad A. Accuracy and complications in computed tomography fluoroscopy-guided needle biopsies of lung masses. *European radiology*. 2006;16(6):1387-92.
111. Capalbo E, Peli M, Lovisatti M, Cosentino M, Mariani P, Berti E, et al. Trans-thoracic biopsy of lung lesions: FNAB or CNB? Our experience and review of the literature. *La Radiologia medica*. 2014;119(8):572-94.
112. Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. *Radiology and oncology*. 2012;46(1):19-22.
113. Li J, Udayasankar UK, Carew J, Small WC. CT-guided liver biopsy: correlation of procedure time and radiation dose with patient size, weight, and lesion volume and depth. *Clinical imaging*. 2010;34(4):263-8.
114. Statta J, Kuhl H, Hauth EA, Kalkmann J, Baba HA, Forsting M. [Liver biopsy under guidance of multislice computed tomography: comparison of 16G and 18G biopsy needles]. *Der Radiologe*. 2007;47(5):430-8.
115. Chojniak R, Isberner RK, Viana LM, Yu LS, Aita AA, Soares FA. Computed tomography guided needle biopsy: experience from 1,300 procedures. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2006;124(1):10-4.
116. Paprottka PM, Helmberger T, Reiser MF, Trumm CG. [Computed tomography

- guidance: fluoroscopy and more]. *Der Radiologe*. 2013;53(11):974-85.
117. Kim JH, Hong SS, Kim JH, Park HJ, Chang YW, Chang AR, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided fiducial marker implantation for CyberKnife radiation therapy. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2012;13(3):307-13.
 118. Majumder S, Berzin TM, Mahadevan A, Pawa R, Ellsmere J, Sepe PS, et al. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fiducial placement: how important is ideal fiducial geometry? *Pancreas*. 2013;42(4):692-5.
 119. Ramesh J, Varadarajulu S. Interventional endoscopic ultrasound. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(4):347-55.
 120. Harada T, Shirato H, Ogura S, Oizumi S, Yamazaki K, Shimizu S, et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer*. 2002;95(8):1720-7.
 121. Imura M, Yamazaki K, Shirato H, Onimaru R, Fujino M, Shimizu S, et al. Insertion and fixation of fiducial markers for setup and tracking of lung tumors in radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(5):1442-7.
 122. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* (1982). 1995;41(10):1403-9.
 123. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychological medicine*. 1998;28(3):551-8.
 124. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1993;2(6):369-95.
 125. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992;30(6):473-83.
 126. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(2):129-38.
 127. Portenoy RK. Pain and quality of life: clinical issues and implications for research. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1990;4(5):172-8; discussion 94.

7 Anhang

7.1 Patientenbefragung - Anschreiben

Hintergrund

Im Rahmen meiner Doktorarbeit am Institut für Klinische Radiologie (Betreuer: Oberarzt PD Dr. Christoph Trumm) mit dem Thema „Technisches Outcome der CT-gesteuerten Cyberknife-Seedimplantation“ führe ich eine Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau unter Patienten durch.

In der Befragung geht es um folgende Themen:

- Lokalisation des Tumors und der Marker
- Schweregrad der Schmerzen während und nach der Markerimplantation
- Einnahme von Schmerzmitteln
- Wie der Eingriff empfunden wurde
- Ob man sich dem Eingriff noch einmal unterziehen würde
- Art von Betäubung, die angewendet werden sollte
- Mögliche Komplikationen
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Um möglichst umfassende Informationen zu gewinnen, bitte ich Sie um Ihre Mitarbeit, indem Sie den beiliegenden Fragebogen ausfüllen.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an der Befragung ist freiwillig. Sie können diese zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen abbrechen.

Schweigepflicht und Datenschutz

Alle Personen, die im Zusammenhang mit der Markerimplantation und der Befragung stehen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre persönlichen Daten werden außerhalb der Klinik nicht offengelegt und entsprechend den Vorschriften des Datenschutzes behandelt. Ihre Angaben in der Befragung werden nicht in Zusammenhang mit persönlichen Daten genannt.

Schon vorab vielen Dank für Ihr Bemühen und Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen,

Sophia Häußler

7.2 Befragung zu periinterventionellem Schmerzniveau - Fragebogen

Patientendaten

1. In welcher Lokalisation wurde der Marker eingesetzt?

- ☐ Lunge
- ☐ Leber
- ☐ thorakal
- ☐ abdominell
- ☐ Andere Lokalisation

2. Hatten Sie während des Eingriffs Schmerzen?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn ja, wie stark waren die Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 (0=kein Schmerz, 10=stärkster vorstellbarer Schmerz)?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kein Schmerz					stärkster Schmerz					

3. Hatten Sie nach dem Eingriff Schmerzen?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn ja, wie stark waren die Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kein Schmerz					stärkster Schmerz					

4. Wie empfanden Sie die Behandlung?

- ☐ Sehr unangenehm
- ☐ Wenig unangenehm
- ☐ Gar nicht unangenehm

Was empfanden Sie als unangenehm?

- ☐ Dauer des Eingriffs
- ☐ Einstich mit der Nadel
- ☐ Platzmangel/-angst im CT-Gerät
- ☐ Anderes:

5. Würden Sie den Eingriff noch einmal durchführen lassen, wenn es im Rahmen der Cyberknife-Behandlung sinnvoll wäre?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

Wenn nein, warum nicht?

6. Würden Sie empfehlen den Eingriff unter Vollnarkose, mit Beruhigungsmitteln und örtlicher Betäubung, mit Schmerzmitteln und örtlicher Betäubung oder nur mit örtlicher Betäubung durchzuführen?

- ☐ Vollnarkose
- ☐ Beruhigungsmittel und örtliche Betäubung
- ☐ Schmerzmittel und örtliche Betäubung
- ☐ Nur örtliche Betäubung

7. War nach dem Eingriff eine der folgenden Maßnahmen erforderlich?

- ☐ Wiederholungs-CT
- ☐ Thoraxdrainage
- ☐ Andere:

Wie empfanden Sie diese Maßnahme?

- ☐ Sehr unangenehm
- ☐ Wenig unangenehm
- ☐ Gar nicht unangenehm

8 Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Trumm für die Vergabe der Arbeit und die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe wissenschaftlich tätig zu sein, sowie für die Unterstützung und jederzeit geduldige Betreuung während der Erstellung der Dissertation.



Auch bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Strobl für die Mitbetreuung und Hilfe sowie für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die vielen motivierenden Worte.

Hierbei möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Reiser danken, dass ich die Möglichkeit hatte, meine Dissertation am Institut für Klinische Radiologie der LMU München am Klinikum Großhadern durchzuführen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Muacevic vom Europäischen Cyberknife Zentrum München-Großhadern, der mir in allen Fragen bezüglich der Cyberknife Radiochirurgie zur Seite stand und weiterhalf.

Schließlich möchte ich meinen Eltern Philipp und Gisela Häußler danken sowie meinen Geschwistern und meinen Großeltern, die mich jederzeit motivierten und in Höhen und Tiefen begleitet haben. Außerdem danke ich meinem Onkel Franz Diederich und meiner Tante Maria Diederich, die mich ebenso während meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

9 Votum der Ethikkommission

			
Ethikkommission - Pettenkoferstr. 8 - 80336 München			
Herrn Dr. Ch. Trumm Institut f. Klinische Radiologie Klinikum Großhadern 81377 München		Vorsitzender: Prof. Dr. W. Eisenmenger Telefon+49 (0)89 5160 - 5191 Telefax+49 (0)89 5160 - 5192 Ethikkommission@ med.uni-muenchen.de www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de Postanschrift: Pettenkoferstr. 8a D-80336 München Hausanschrift: Pettenkoferstr. 8 D-80336 München München, 19.12.2013 Hb /sc	
Titel:	CT- fluoroskopisch gesteuerte, perkutane Goldmarker (Fiducial)- Platzierung vor Cyberknife- Bestrahlung: Technische Ergebnisse und Komplikationen		
Antragsteller:	Dr. Ch. Trumm		
UE Nr	175-13		

Sehr geehrter Herr Dr. Trumm,

haben Sie besten Dank für Ihr Schreiben vom 19.12.2013, mit dem Sie um eine Unbedenklichkeitserklärung für das o. g. Projekt bitten.

Sofern Sie Ihre Untersuchungen nur retrospektiv anhand von Bilddatensätze aus den Studienakten durchführen, die Sie in irreversibel anonymisierter Form erheben und bearbeiten, d. h. dass auch die Bearbeiter /Prüfer keinen Rückschluss auf die personenbezogenen Daten der Patienten erhalten, bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Projekt.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung Ihres Vorhabens die Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender)
PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. H. Müller, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sophia Marie Häußler, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

CT-Fluoroskopie gesteuerte perkutane Goldmarkerimplantation vor Cyberknife®
Radiochirurgie: Technisches Outcome, Komplikationen und klinische Ergebnisse von
222 konsekutiven Eingriffen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift